

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 28 juin 2023

Par Madame AMEYE Justine

Gestion de la performance qualité de lignes de remplissage aseptique de vaccins lyophilisés.

Membres du jury :

Président, directeur, conseiller de thèse : Siepmann Juergen, Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) :

Siepmann Florence, Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Lille

Delval François, Pharmacien responsable de GSK Vaccines Saint-Amand-les-Eaux

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87

M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

I.	Civ.	II.	Nom	III.	Prénom	IV.	Service d'enseignement	V.	Section CNU
	Mme		CUCCHI		Malgorzata		Biomathématiques		85

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

Remerciements

A Monsieur le Professeur Siepmann pour votre soutien au cours de l'écriture de ma thèse. Merci pour votre aide et votre support.

A Madame le Professeur Siepmann, je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction et la soutenance de mon travail.

A Monsieur François Delval, merci de m'avoir poussée à écrire ma thèse, merci pour votre soutien et pour le temps passé à m'écouter et me conseiller.

A mes parents, pour tout, depuis toujours. J'espère que malgré le temps qu'il aura fallu pour l'écrire, vous serez fiers de mon travail.

A mon nin, merci pour ton soutien sans faille, pour ta présence et nos fous-rires. Je serai toujours là.

A Jo, ça y est nous y sommes et j'espère que tu es fier de moi. Merci de me supporter au quotidien, merci de toujours croire en moi et de me faire confiance.

A ma petite Violette, je suis la plus heureuse de t'avoir dans ma vie.

A ma famille, mes grands-parents et tous ceux sur qui je peux compter.

A mes amies, mes témoins, Justine, Juliette et Chloé. Vous avez été mes repères pendant toutes ces années. Merci d'être toujours là.

A mes copains, pharmacie-si-si la famille, pour tous ces bons moments partagés, à la fac de pharmacie mais encore aujourd'hui et pour longtemps.

Table des matières

Remerciements	10
Table des matières	11
Glossaire	12
Introduction.....	13
I. Présentation de l'entreprise, des lignes flacons lyophilisés et des vaccins.....	14
I.A. Glaxo Smith Kline.....	14
I.B. Site de Saint-Amand-les-Eaux	16
I.C. Les vaccins	23
II. Outils de performance qualité	26
II.A. Tiers 1 et 2 et point CRIMES	26
II.B. CARDEX.....	32
II.C. Groupe d'intervention rapide (GIR)	34
II.D. Oversight QA et GEMBAS	36
II.D.1. Oversight QA	36
II.D.2. GEMBAS.....	37
II.E. Tournée des standards (TDS)	39
II.F. Audits internes	41
II.F.1. Audits L1	41
II.F.2. Audits L2.....	43
III. Système de suivi de la performance qualité	46
III.A. Echelle quotidienne.....	46
III.A.1. Déviations.....	46
III.A.2. Dossiers de lot	48
III.B. Echelle hebdomadaire.....	49
III.B.1. Déviations.....	50
III.B.2. CAPA	51
III.B.3. Documentation.....	52
III.B.4. Formation	53
III.C. Echelle mensuelle.....	54
III.C.1. Réunion mensuelle qualité.....	54
III.C.2. Quality council.....	56
III.D. Résultats	57
Conclusion	59
Table des illustrations.....	60
Bibliographie	61

Glossaire

ACP : Air Comprimé de Production

AMM : autorisation de mise sur le marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

COVID-19 : Coronavirus disease 2019, soit maladie à coronavirus 2019

DFT : DeFormat Table (passer d'un pool à une ligne)

ERP : Enterprise Resource Planning, soit Progiciel de Gestion Intégré

Firt In First Out (FIFO) : premier entré premier sorti - méthode de gestion des stocks visant à faire sortir les marchandises par ordre d'entrée en stock.

GAVI : Global Alliance for Vaccines and Immunizations, soit l'Alliance Globale pour les Vaccins et l'Immunisation

GSK : Glaxo Smith Kline

Indice ATM : Access to Medecines Index, soit Indice d'Accès aux Médicaments

LES : lupus érythémateux systémique

PMS : préparation du matériel stérile

R&D : recherche et développement

Right first time (RFT) : bon du premier coup

SAE : Saint-Amand-les-Eaux

UNICEF : United Nations International Childrens Fund", soit le Fond International des Nations Unies pour l'Enfance

UTCAR : Unloading Transfert CAR

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

WFI : water for injection

Worst case : le pire cas

Introduction

La réglementation du médicament se complexifie, avec des requis qualité toujours plus stricts. Obtenir des produits "zéro défaut" et bon du premier coup nécessite des organisations bien définies et efficaces.

Dans ce contexte, le site GSK Vaccines de Saint-Amand-les-Eaux, a revu son organisation pour augmenter son efficacité dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication et des délais.

Depuis septembre 2020, un nouveau service a été créé et clairement défini (changement définitif effectif au 1er janvier 2021) : la performance qualité. Ce service existe désormais dans chaque secteur du site, de l'approvisionnement, au conditionnement, en passant par la formulation, la préparation du matériel stérile (PMS) et la répartition aseptique. L'objectif est d'assurer que toutes les étapes de production des vaccins seront réalisées dans le respect des requis qualité et des BPF (11).

La qualité, selon l'ISO (International Standard Organisation) est « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences » (1). GSK doit satisfaire les exigences des clients (professionnels de santé et patients) mais aussi celles des Autorités de santé et doit donc mettre en place un système qualité qui permet d'y répondre. Afin de garantir que les vaccins mis sur le marché répondront entièrement aux requis qualité, un suivi au quotidien doit être mis en place. C'est le rôle du service Performance Qualité.

Afin de comprendre dans quel cadre et dans quel but ce pôle a été mis en place, une présentation générale de l'entreprise, puis des vaccins qui y sont produits sera réalisée. Seront ensuite développés, dans la seconde partie, les outils de suivi de la performance qualité disponibles et utilisés par le service. Sans un suivi rigoureux, ces outils ne permettent pas d'assurer le respect des requis qualité. Nous aborderons donc dans une troisième partie, le système de suivi de la performance qualité, à échelle quotidienne, hebdomadaire et mensuelle.

Cette thèse permettra donc de comprendre la gestion de la performance qualité au sein de l'entreprise GSK Vaccines.

I. Présentation de l'entreprise, des lignes flacons lyophilisés et des vaccins

I.A. Glaxo Smith Kline

GlaxoSmithKline est un laboratoire pharmaceutique d'origine anglaise né en 2000 suite à la fusion de Glaxo Wellcome et SmithKline Beecham (12). Le laboratoire rassemble près de 100000 collaborateurs, dans plus de 150 pays. GSK représente 38,4 milliards d'euros de chiffre d'affaire, 5 milliards investis en R&D (il s'agit d'un des leaders mondiaux en terme de recherche et développement (4)) et plus de 7 milliards d'unités produites. Le groupe possède 86 sites de production répartis dans 36 pays, destinés à la fabrication de produits délivrés dans 190 pays (2).

Le groupe s'organise en trois grandes branches d'activités :

- GSK Pharmaceuticals : s'investit dans les traitements des pathologies respiratoires, oncologiques, immuno-inflammatoires, et le VIH, notamment avec la société ViiV healthcare, fondée en 2009, et entièrement dédiée à la recherche et aux traitements dans le domaine du VIH. Avec 12 traitements sur le marché aujourd'hui, GSK est leader dans le domaine respiratoire, avec le plus large portefeuille de médicaments à inhaler du monde pharmaceutique et 7 traitements en cours de développement. L'objectif est désormais d'améliorer le quotidien des malades atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et d'asthme, en mettant sur le marché des traitements innovants et simples d'utilisation, favorisant une meilleure observance des patients : ouvrir - inhaler - fermer.

- GSK Santé Grand Public : fabrique des produits d'automédication et de santé bucco-dentaire de notoriété internationale (Sensodyne®, Parodontax®, Synthol®, Voltarène®...). Ces produits de santé grand public sont utilisés dans plus de cent pays, disponibles en pharmacies, parapharmacie et supermarchés. Ce domaine d'expertise est un pilier du groupe, avec plus de 160 ans d'expérience.

Cette branche d'activité de GSK s'articule elle-même en 5 catégories :

- prise en charge de la douleur
- maladies respiratoires et sevrage tabagique
- santé bucco-dentaire

- dermo-cosmétique

- nutrition

• GSK Vaccines : acteur de premier plan dans le domaine de la vaccinologie. Avec l'ouverture aux Etats-Unis du site de production de vaccins contre la variole de Marietta en 1882, GSK n'a cessé d'investir dans la recherche de vaccins.

Les sites dédiés à la recherche emploient plus de 2000 chercheurs, répartis sur 3 sites : Rixensart et Wavre, en Belgique, et Laval, aux USA. Ils se consacrent à la mise au point de nouveaux vaccins et combinaisons vaccinales.

16 sites sont dédiés à la production de vaccins et fournissent 1/4 de la production mondiale de vaccins :

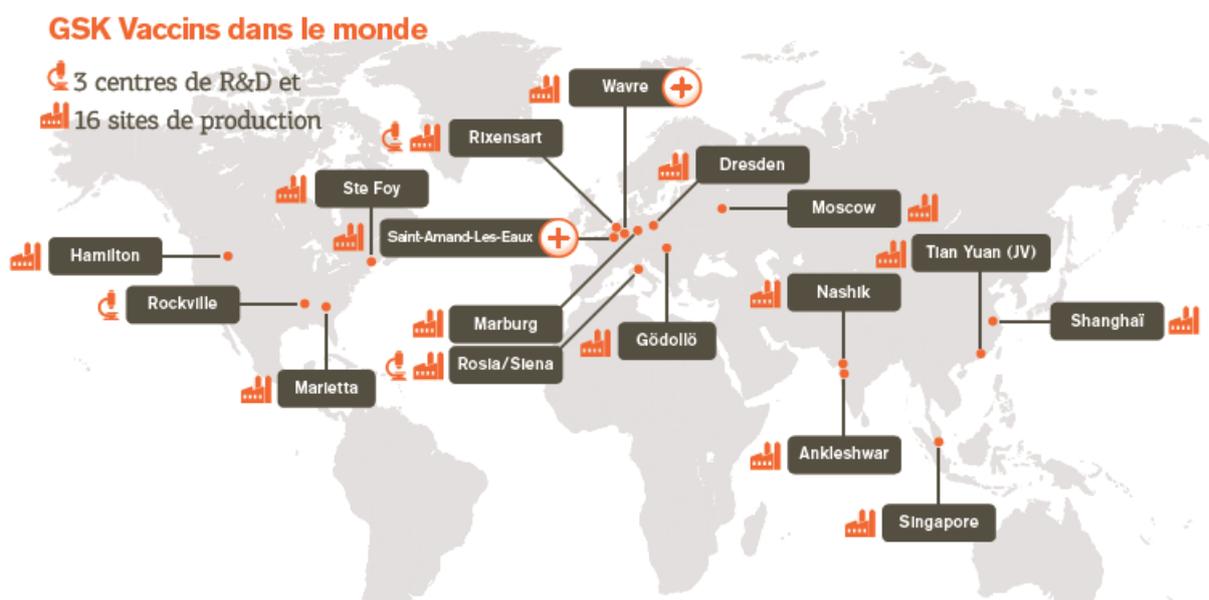


Figure 1 : répartition des sites GSK Vaccines dans le monde (source : présentation interne générale GSK)

En France, GSK est la première industrie pharmaceutique internationale en termes de présence et d'emploi, avec 3600 collaborateurs, répartis sur 4 sites (13) :

- Evreux, en Normandie, ouvert en 1968, qui se consacre à la production de médicaments respiratoires. Le site emploie 1200 personnes, qui participent à la production de 182 millions d'unités par an, exportées dans plus de 120 pays
- Mayenne, dans le Pays de la Loire, ouvert en 1977, qui produit principalement des antibiotiques sous forme orale sèche à base de pénicilline. Le laboratoire emploie près de 400 personnes et produit plus de 68 millions de packs par an.

- Rueil Malmaison, en région parisienne, ouvert en 2017 (suite au déménagement du site basé initialement à Marly-Le-Roi) est le siège social France des activités pharmaceutiques, grand public et ViiV
- Saint-Amand-les-Eaux, dans le Nord, ouvert en 2002, est spécialisé dans la production de vaccins.

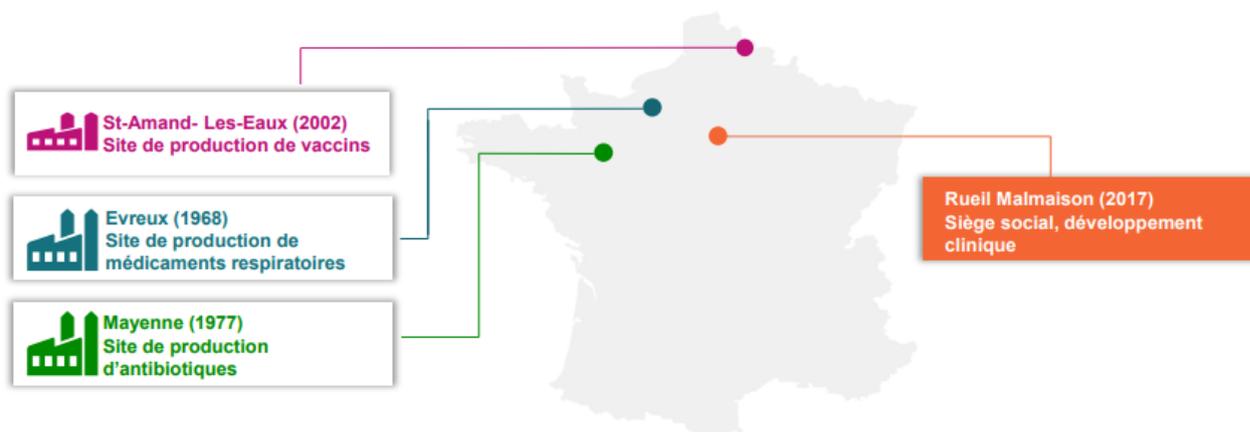


Figure 2 : sites GSK en France (source : présentation interne générale GSK)

I.B. Site de Saint-Amand-les-Eaux

Le site de Saint-Amand-les-Eaux (SAE) est dédié à la production de vaccins destinés à 125 pays à travers le monde. Le site a été inauguré en 2011, avec le premier lot commercial de seringues produit, suite à un investissement de plus de 600 millions d'euros de Glaxo Smith Kline. Avec plus de 1000 collaborateurs, SAE a une capacité de production de 300 millions de doses annuelle et un chiffre d'affaire en 2021 de 166 036 200 d'euros (6).

Initialement et depuis 1991, c'était le laboratoire indépendant Stérilyo, spécialisé dans la sous-traitance de médicaments stériles injectables lyophilisés, qui était en lieu et place du site. L'usine a été rachetée en 2002 par GSK mais a poursuivi son activité de sous-traitance jusqu'en 2007. Le site devient officiellement GSK Biologicals SAS en octobre 2007. Depuis, le site ne cesse de s'étendre ; 13 nouveaux bâtiments ont été construits, les lignes existantes ont été modernisées, et de nouvelles unités de production ont été développées. Les technologies les plus pointues ont été utilisées, permettant à GSK de respecter les standards qualité et de fournir au monde entier des vaccins essentiels. En effet, SAE produit et conditionne une large gamme de vaccins qui permet de lutter contre de nombreuses maladies (15).

Liste des produits	Indications	Formulation	Répartition		Conditionnement	Population concernée
			SA04	SA03 (lyo)		
Boostrix	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche	X		X	X	Population à partir de 4 ans
Boostrix-Polio	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio	X		X	X	Population à partir de 4 ans
Cervarix	Papillomavirus humain type 16 + 18			-	X	Population féminine à partir de 10 ans
Engerix-B	Hépatite B			-	X	Population
Fluarix	Grippe saisonnière			X	X	Population
Fluarix-Tetra (D-QIV)	Grippe saisonnière			X	-	Population de + de 3 ans
Havrix	Hépatite A				X	Population de + de 1 an
Hepatyrix	Hépatite A + fièvre Typhoïde				-	Population de + de 15 ans
Hiberix	Haemophilus influenza type B	X	X		X	Enfants
Infanrix Hexa	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Hépatite B, Haemophilus influenza type B	X	X	X	X	Enfants
Infanrix	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche	X		X	X	Enfants
Infanrix-Hib	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Haemophilus influenza type B	X	X	X	X	Enfants
Infanrix-IPV	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio	X		X	X	Enfants
Infanrix-IPV-Hib	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, Haemophilus influenza type B	X	X	X	X	Enfants
Mencevax ACWY	Méningite A, AC, ACW135Y				-	Population de + de 2 ans
Mosquirix	Paludisme	X**	X			Population de + de 2 mois
Nimenrix	Méningite A, AC, ACW135Y - TT : tétanos				X	Population de + de 12 ans
Poliorix	Polio type 1, 2, et 3 (injectable)	-		-	-	Enfants
Prepandrix	Grippe pré-pandémique	X*			-	Adolescents et adultes
Priorix	Rougeole, Oreillons, Rubéole				X	Population de + de 11 mois
Priorix-Tetra	Rougeole, Oreillons, Rubéole, Varicelle				-	Population de + de 11 mois
Rotarix	Rotavirus Humain				-	Enfants
Synflorix	Pneumocoque + Haemophilus influenza non typable (NTHi)	X		X	X	Enfants
Tritanrix -Hep B - Hib	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Hépatite B, Haemophilus influenza type B				-	Enfants
Twinrix/Ambirix	Hépatite A + Hépatite B	-		-	X	Population de + de 1 an
Typherix	Typhoïde				X	Population de + de 2 ans
Varirix	Varicelle				X	Population de + de 1 an

Figure 3 : Portefeuille de vaccins produits / conditionnés sur le site de SAE (source : présentation interne générale GSK)

Tous ces vaccins sont destinés à être commercialisés dans le monde entier. Par exemple, le "nouveau" vaccin phare du site, Shingrix, qui est lyophilisé, est envoyé aux USA mais aussi en Chine.

Afin de garantir une qualité irréprochable de ce qu'il fabrique, le site est doté des meilleures technologies en terme d'équipement. Pour GSK Vaccines, SAE est un site central, pour lequel des investissements importants sont réalisés, afin qu'il bénéficie des technologies les plus innovantes. Le site dispose d'isolateurs de formulation et de remplissage qui permettent de garantir la stérilité du produit, en évitant tout contact entre le vaccin et l'humain (14). Il s'agit d'un matériel de pointe, permettant d'assurer la meilleure qualité de vaccins aux patients.

Le site de Saint-Amand-les-Eaux se consacre à la production secondaire des vaccins (formulation, remplissage et conditionnement). En effet, la production primaire, c'est à dire la production de l'antigène, est réalisée en Belgique, sur les sites de Wavre et Rixensart (3).

La production primaire se fait selon différentes étapes (9) :

- la fermentation / culture

- l'extraction de l'antigène
- la purification (si nécessaire)
- l'inactivation (si nécessaire)
- la filtration stérilisante
- le stockage

Une fois la production de l'antigène réalisée, SAE le reçoit et l'étape de formulation commence. Cette étape consiste en l'ajout de l'adjuvant à l'antigène reçu. Sur le site, tous les vaccins sont non vivants, formulés sous isolateur grade A. Un isolateur constitue une barrière physique et étanche avec flux d'air unidirectionnel. Son environnement intérieur est de grade A (ISO 4.8) dans un grade C. L'ouverture des portes n'est pas autorisée pendant la production, la stérilité de l'environnement devant être maintenue tout au long du processus. L'ensemble des manipulations se fait à travers les gants, ne permettant donc aucun contact direct avec le produit.

Le travail sous isolateur de formulation s'organise en trois postes de travail distincts : aspiration, fractionnement et échantillonnage.

Quand l'étape de formulation est terminée, le vaccin est donc prêt à être réparti en différents contenants, uni ou multidoses : flacons ou seringues.

Le site de Saint-Amand-les-Eaux comporte deux bâtiments de répartition : un bâtiment consacré à la répartition de flacons lyophilisés (SA-03) et l'autre au remplissage liquide (SA-04). Ce dernier se divise en deux parties : les lignes flacons liquides et les lignes seringues.

Chaque secteur se compose de deux lignes de production, parfaitement symétriques. Ce sont donc 6 lignes de remplissage qui tournent en continu sur le site. Les horaires en 3x8 ainsi que weekend sont en place, afin de produire les quantités nécessaires pour répondre à la demande toujours plus forte de vaccins.

Les lignes de production se composent toutes de la même façon :

- chargement
- lavage (ne concerne pas les seringues qui arrivent stériles de chez le fournisseur)
- répartition
- mirage automatique

Les étapes de chargement et de déchargement (mise en palette) se font de façon manuelle, par du personnel formé. Le reste de la ligne est entièrement automatisé et supervisé par le personnel.

L'étape de mirage automatique est la dernière étape réalisée en production aseptique. Ensuite, les contenants sont conditionnés, dans un autre bâtiment du site.

Les deux lignes de production de flacons lyophilisés sont parfaitement identiques et se composent comme suit :

- La première étape est le chargement. Les flacons sont reçus propres du fournisseur et vérifiés par le personnel de production qui les disposent sur le convoyeur.

Les flacons avancent vers une table d'accumulation, avant de rejoindre le grade C via un pass-box.

- Les flacons arrivent en grade C sur un convoyeur et se dirigent vers la laveuse. La laveuse est constituée principalement de deux éléments : le bain à ultrasons et la station rotative de nettoyage et siliconage, autrement appelée "carrousel". Ce dernier est composé de pinces pivotantes à 180°, qui permettent au flacon de subir plusieurs étapes. La première est le rinçage intérieur et extérieur du flacon, à l'eau recyclée (eau pour injection en recirculation, provenant du bain à ultrasons). Ensuite, le flacon est nettoyé, à l'intérieur et à l'extérieur à l'eau à 90°C. Un second nettoyage intérieur à l'eau PPI à 90°C est réalisé, puis chaque flacon est soufflé à l'intérieur et à l'extérieur, par de l'air comprimé stérile. Ensuite, l'étape de siliconage commence, d'abord à l'extérieur puis à l'intérieur du flacon. Enfin, un soufflage intérieur à l'ACP est réalisé.

Les flacons sont alors transférés vers le convoyeur de sortie de la laveuse, en direction du tunnel de dépyrogénéation.

- Après lavage, les flacons passent dans un tunnel de dépyrogénéation constitué de deux zones principales : la zone chaude et la zone froide, elles-mêmes divisées en différentes parties.

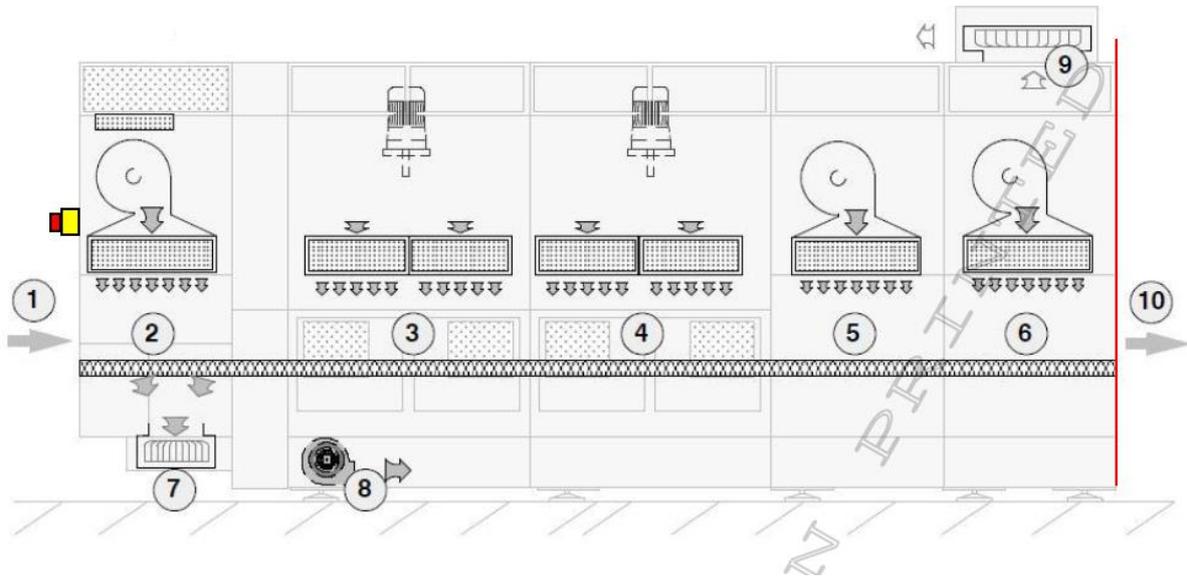


Figure 4 : Schéma tunnel de dépyrogénéation (source : procédure 9*14078 SAE)

En production, la température du tunnel côté zone chaude est maintenue à 330°C. La stérilité du tunnel est conservée grâce à des portes étanches en entrée et sortie.

- L'isolateur de répartition permet ensuite le remplissage des flacons. Une unité de distribution et de traitement de l'air génère un flux laminaire protégeant les opérations de remplissage et de bouchonnage des flacons. L'alimentation en vaccin est assurée par des silastics reliant la cuve (conservée en chambre froide, à 4°C) à la remplisseuse via des connexions aseptiques. L'isolateur se compose de 16 gants, d'une porte DPTE permettant la connexion de la cuve bouchons, d'une seconde porte DPTE pour la connexion des containers de matériel et de deux mouse hole (déchets et échantillons).

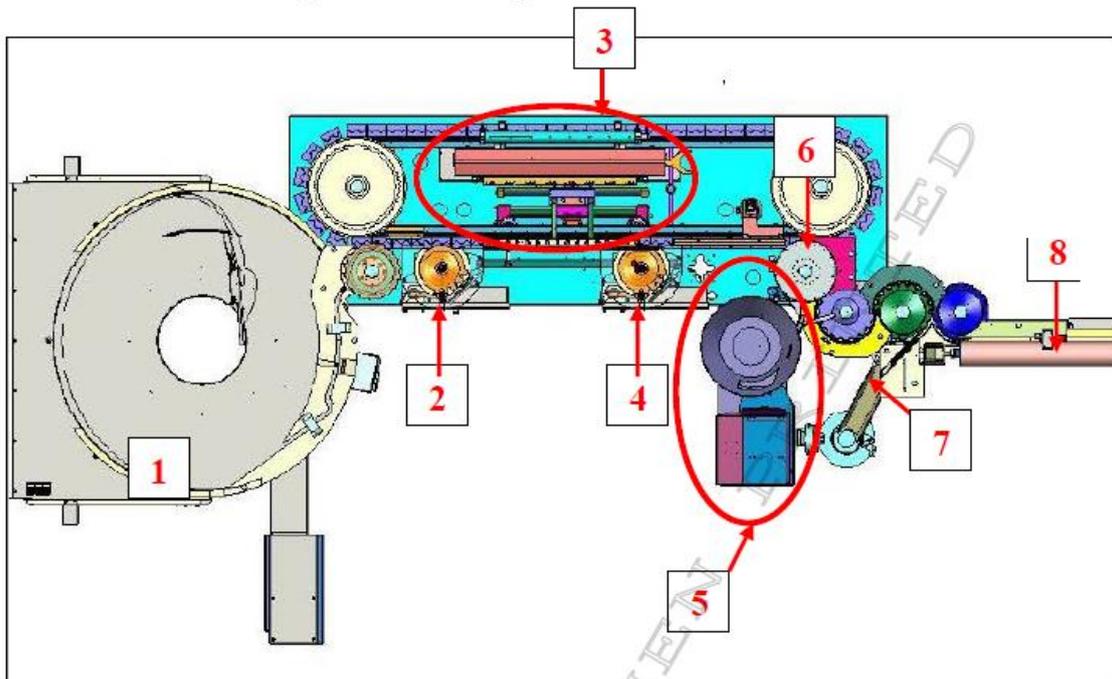


Figure 5 : Schéma isolateur de répartition (source : procédure 9*16002 SAE)

Un filtre stérilisant de 0,22µm est positionné en grade C, en sortie cuve et avant entrée dans l'isolateur de répartition, afin de s'assurer que le vaccin est exempt de particules et micro-organismes. L'objectif est d'assurer que le produit est stérile. Afin de le confirmer, un test d'intégrité du filtre est réalisé après utilisation, afin d'assurer que la charge microbienne est dans les spécifications et que l'intégrité du filtre est maintenue (10).

A l'intérieur de l'isolateur, en entrée, se trouve une table d'accumulation {1}, permettant la remise en ligne des flacons sortant du tunnel de dépyrogénéation. Se trouve ensuite le poste de contrôle IPC (in process control) composé d'une balance qui mesure la masse des flacons vides, avant remplissage (TARE) {2}. Les flacons passent ensuite la station de remplissage, qui se compose de 8 ensembles pompes/aiguilles {3}. Un second poste de contrôle IPC, permettant cette fois la mesure de la masse des flacons après remplissage, permet de s'assurer que le volume de vaccin réparti est conforme (BRUTE) {4}. Après le remplissage, une trémie haute, une trémie basse et un bol vibrant {5} permettent l'acheminement des bouchons vers la station de bouchonnage {6}, où une roue de bouchonnage réalise la dépose des bouchons sur les flacons, qui sont alors pré-bouchés. Les flacons poursuivent leur convoyage vers l'isolateur skan.

- Les flacons arrivent donc dans un isolateur jouant le rôle de tampon. En effet, l'étape suivante est le chargement des flacons dans le lyophilisateur, étagère par étagère mais aussi rangée par rangée. Cette étape prend du temps. C'est pourquoi la zone de buffer est nécessaire car elle permet de maintenir des cadences de remplissage importantes sans subir les arrêts ou ralentissements dû au chargement dans le lyophilisateur.
- L'isolateur SKAN (loading station) permet le chargement dans les lyophilisateurs : 2 lyophilisateurs de chaque côté. Les flacons se positionnent face au lyophilisateur, en rangée de 80 flacons. Une fois 21 rangées formées, les flacons subissent une poussée dans le lyophilisateur, 4 poussées ont lieu. La dernière poussée comporte 20 rangées. Il y a donc en tout 104 rangées par étagère.
- Le lyophilisateur est composé de 15 étagères. Il positionne l'étagère 1 au niveau de la porte de chargement. La loading station charge les flacons sur l'étagère, et, dès que l'étagère est complète, le lyophilisateur présente l'étagère 2 et congèle l'étagère 1 (-50°C). Une fois la congélation terminée, le lyophilisateur est mis sous vide via le refroidissement du condenseur ce qui permet d'atteindre les requis physicochimiques permettant la lyophilisation. En effet, lorsque les paramètres de pression et température ont atteint le niveau requis, le bon niveau de vide est atteint et permet donc le réchauffement du produit et la sublimation commence. Tout cela permet donc la lyophilisation du vaccin et donc la création du cake.
 Une fois le cake formé, l'étape de lyophilisation est terminée et les flacons sont bouchés, grâce à un mouvement des étagères permettant d'appuyer les bouchons sur les flacons. Le lyophilisateur présente alors les étagères (de la 15ème à la 1ère) pour le déchargement des flacons (en grade B), via l'accostage de l'UTCAR qui ira déposer les flacons sur la DFT pour passer d'un format "pack" à un format "ligne", dans le but de rejoindre ensuite la capsuleuse.
- La capsuleuse a pour fonction la mise en place et le sertissage des capsules sur les flacons. Le capsulage est réalisé sous rabs, dont le flux laminaire permet de protéger l'intégrité des vaccins. Les flacons entrent dans la machine via la vis sans fin d'entrée. Les flacons défectueux (absence ou mauvais

positionnement du bouchon) sont rejetés à la station de rejets 1. Les capsules sont alimentées par les trémies et le bol vibrant puis déposées sur le flacon. Le sertissage de la capsule est effectué par la tête de sertissage. Une deuxième station de rejets permet d'éliminer les flacons défectueux pour absence ou mauvais positionnement de la capsule. Les flacons conformes sortent de la machine vers le grade C, passent par un pass-box et rejoignent la mireuse automatique, en grade D.

- C'est la Seidenader, mireuse automatique, qui permet de réaliser l'inspection visuelle automatique à 100% des flacons. L'alimentation des flacons se fait de façon automatique vers les caméras d'inspection. Il existe 3 stations de sorties : une pour les flacons conformes, une pour les flacons non-conformes, qui seront donc jetés et une pour les flacons pour lesquels la machine présente un doute (WIP) et qui seront mirés manuellement dans leur entièreté.

La Seidenader se compose de caméras permettant de détecter 8 types de défauts : fond du flacon, cake, talon du flacon, corps du flacon, remplissage, épaulement, fermeture (bouchon/capsule), couleur du flip off.

Durant l'inspection automatique, est réalisé l'échantillonnage : pour les tests QC (contrôle qualité) et pour l'AQL (échantillons de flacons qui seront mirés manuellement).

I.C. Les vaccins

Les maladies infectieuses sont la cause majeure de mortalité chez les enfants de 0 à 4 ans. Il existe deux moyens pour se protéger contre les maladies infectieuses :

- l'immunisation passive. Elle peut être naturelle (via les immunoglobulines de la mère, transmises par voie placentaires) ou thérapeutique (traitement par les immunoglobulines). Le problème lié à l'immunisation passive est qu'elle n'active pas le système immunitaire. C'est à dire qu'elle n'inclut pas de mémoire : une fois que les anticorps (de la mère ou injectés) disparaissent, l'immunisation disparaît à son tour.

- l'immunisation active : c'est la vaccination. Elle peut être préventive (prévient d'une maladie et permet de protéger avant d'être en contact avec le pathogène) ou thérapeutique (approche plus récente qui permet d'agir quand la pathologie est en place). La vaccination, bien plus que l'immunisation passive, permet d'endiguer les

maladies : disparition de la variole (monde), de la poliomyélite (Europe et USA), de la diphtérie (France), diminution drastique du tétanos et de la coqueluche.

Le développement de nouveaux vaccins est et doit rester d'actualité, l'épidémie mondiale de COVID-19 en est la preuve. GSK s'est d'ailleurs beaucoup investi dans la recherche d'un vaccin efficace, en association avec d'autres laboratoires et continue de travailler sur un traitement du virus (5). En effet, le monde doit faire face l'apparition de nouvelles maladies et nouveaux virus mais aussi à de nouvelles épidémies (par exemple la tuberculose, avec des bacilles tuberculeux multi-résistants, sur lesquels le vaccin existant n'est plus efficace). La recherche doit se poursuivre afin de répondre à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques mais aussi aux maladies infectieuses (dengue, paludisme ou hépatite C par exemple).

Le vaccin est une substance d'origine microbienne qui, administrée à un individu ou à un animal, lui confère l'immunité à l'égard de l'infection déterminée par les microbes mêmes dont elle provient et parfois à l'égard d'autres infections (source : définition dictionnaire "Larousse"). La vaccination permet d'induire une réponse immunitaire primaire protectrice. C'est à dire que lors de l'injection des antigènes (vaccin), le corps va se défendre, en déclenchant la production d'anticorps, permettant de combattre le pathogène. Lors de la première injection de l'antigène, il existe un temps de latence important pour que la réaction immunitaire se déclenche. Dès la deuxième rencontre avec l'antigène, la réponse immunitaire sera plus rapide, plus forte et plus efficace, grâce à l'effet "mémoire" de l'organisme. En résumé, le vaccin permet donc d'induire une réaction immunitaire protectrice sans pathologie.

Il existe trois grandes catégories de vaccins principales :

- les vaccins avec agents pathogènes vivants atténués
- les vaccins avec agents pathogènes entiers inactivés
- les vaccins avec fractions antigéniques

A cela s'ajoute de façon quasi systématique un adjuvant. L'adjuvant a pour rôle d'augmenter l'efficacité du vaccin. Il va permettre soit d'augmenter la réponse à un vaccin (en augmentant le taux d'anticorps protecteurs) soit de diminuer le nombre de doses / rappels de vaccin (en diminuant la dose d'antigène) (7).

Ces vaccins peuvent être vendus sous trois formats : seringues, flacons liquides ou flacons lyophilisés.

L'objectif de la lyophilisation est de retirer la quantité maximale d'eau d'un produit, par sublimation. L'objectif est de préserver le produit, d'augmenter sa péremption et de le stabiliser afin de le rendre plus facile à transporter et moins sensible à la température (pas nécessaire de respecter la chaîne du froid, comme pour les vaccins sous forme liquide) (22). La lyophilisation permet aussi d'empêcher le développement des germes.

Les lignes de répartition flacons lyophilisés permettent principalement la production de trois vaccins : le Shingrix, l'Hibérix et le Mosquirix. Tous trois sont des vaccins inactivés. Ils sont donc composés de l'agent infectieux rendu inoffensif.

Le Shingrix (16) est un vaccin contre le zona (8), disponible sur le marché depuis 2018 pour les patients de plus de 50 ans. Un zona est une "éruption vésiculeuse douloureuse causée par la réactivation du virus responsable de la varicelle resté latent dans les nerfs et redevenu actif suite à l'affaiblissement du système immunitaire, en raison, par exemple, du vieillissement ou d'une maladie" (définition de l'EMA.europa.eu).

Le vaccin est composé d'une protéine du virus varicelle-zona (glycoprotéine E) et permet aux patients de produire des anticorps rapidement contre le virus réactivé.

L'Hibérix (17) permet une protection efficace contre la bactérie *Haemophilus influenzae b*. Cette bactérie est à l'origine d'une méningite purulente ou une inflammation de l'épiglotte, pouvant conduire à un étouffement rapide (*H. influenzae b* (Hib): la maladie et le vaccin (infovac.ch)). La méningite, malgré la prise d'antibiotiques, entraîne des séquelles graves et irréversibles dans 10% des cas (handicap physique ou mental, surdité, allant jusqu'au décès du nourrisson ou de l'enfant en bas âge). Hibérix est un vaccin conjugué inactivé dont le matériel provient de la capsule de la bactérie.

Le Mosquirix (18) est un vaccin contre le paludisme (*Plasmodium falciparum*). Il a obtenu un avis favorable de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en 2015, pour les enfants vivants en zone endémique et l'Organisation Mondiale de la Santé a recommandé son utilisation chez les jeunes enfants des régions où la transmission est modérée à élevée, le 6 octobre 2021. Ce vaccin est indiqué chez les enfants de 6 semaines à 17 mois et nécessite quatre doses. Le vaccin ne garantit pas une protection complète contre le *Plasmodium falciparum*, notamment parce que son

efficacité s'amointrit avec le temps. Néanmoins, les résultats sont encourageants et permettent de limiter fortement les formes graves du paludisme.

II. Outils de performance qualité

Le site de GSK Saint-Amand-les-Eaux se situe donc au cœur du marché international, en produisant des vaccins pour l'Europe, l'Asie et l'Amérique. Aussi, l'ensemble des vaccins remplis sur le site doit répondre aux référentiels de qualité en vigueur des pays auxquels ils sont destinés. L'objectif du site est de répondre aux exigences qualité les plus sévères, pour chacun de ses vaccins, peu importe leur destination.

Afin de répondre à ces exigences, le site se repose sur de nombreux outils, mis en place au fur et à mesure, pour assurer le plus haut niveau de qualité en favorisant le "bon du premier coup". L'objectif est d'être de plus en plus dans l'anticipation des problématiques, plus que dans leur résolution. C'est pourquoi le service Performance Qualité a été mis en place, en 2020. Ensemble, production, assurance qualité opérationnelle et performance qualité travaillent à anticiper les erreurs, prévenir les déviations et à accompagner le changement, en se reposant sur les outils suivants.

II.A. Tiers 1 et 2 et point CRIMES

1. Tiers 1 et 2

Chez GSK SAE, les réunions inter-équipes, autrement appelées tier, sont hiérarchisées en 4 étapes. Le tier 1 se fait à la prise de poste, entre opérateurs, techniciens, et superviseurs. Les équipes filling flacons lyophilisés sont composées de deux superviseurs : un junior et un sénior. A chacun, sont rattachées douze personnes, huit opérateurs séniors et quatre techniciens.

A l'arrivée en zone de production, le quart d'heure de recouvrement, mis en place en 2020, permet d'avoir un passage de consigne efficace entre les équipes. Un tableau de consignes est complété par l'un des techniciens du poste précédent, où il est rejoint par un technicien de l'équipe suivante. L'objectif de ce passage de consigne est que l'équipe qui arrive soit au fait de tout ce qu'il s'est passé sur la ligne précédemment. Les équipements sont repris un par un sur ce tableau et les indications clés doivent y figurer, tout comme les incidents rencontrés ou les interventions maintenance

réalisées. En parallèle, les superviseurs réalisent eux aussi un passage de consigne, afin d'anticiper toutes les problématiques qui pourraient être rencontrées et d'informer leurs collègues sur les attendus de leur poste.

Ensuite, une fois les opérateurs sur ligne, les techniciens et leur(s) superviseur(s) se regroupent pour débriefer ensemble sur les objectifs du poste à venir. C'est lors de cette réunion, tier 1, que les problématiques techniques, process et qualité sont remontées au superviseur. L'objectif est de remonter les informations au plus proche de l'évènement, afin de pouvoir résoudre au plus vite le problème.

Le tier 2 a lieu le matin, avec le personnel présent de journée. S'y retrouvent le(s) superviseur(s) et un technicien de production, le technicien d'assurance qualité opérationnelle, le technicien de maintenance, le technicien performance qualité, et tout autre secteur qui aurait besoin d'y passer une information. L'objectif du tier 2 est que l'ensemble des secteurs supports de la production soient informés de la situation du jour. Tous les points importants depuis les dernières 24h sont évoqués, afin de trouver les bonnes actions à mettre en place et surtout d'identifier le leader de l'action. En réalisant cette réunion quotidiennement, les problèmes rencontrés sont traités au plus proche de leur apparition. Cela permet d'éviter que les informations ne se perdent et qu'un évènement qui pourrait être réglé en peu de temps prenne des proportions importantes.

A la suite de ce tier 2, un créneau spécifique aux problématiques qualité rencontrées pendant les dernières 24h est réalisé, c'est le "point CRIMES".

2. Point CRIMES

Ce créneau réunit les interlocuteurs informateurs et décideurs : le superviseur production, le superviseur assurance qualité opérationnelle, le superviseur assurance de stérilité et le spécialiste performance qualité. Cette réunion se base sur les CRIMES fournis par les équipes précédentes. En effet, quand le personnel de production constate une problématique, il lui ait demandé de compléter un template permettant de réunir l'ensemble des informations nécessaires à la prise de décision. L'objectif est qu'en cas de doute sur la gestion d'un évènement, les décideurs possèdent toutes les informations pour statuer sur la nécessité d'ouvrir une déviation ou non.

Pour cela, l'outil CRIMES est divisé en plusieurs parties :

* C : Caractérisons notre problème

* R : Remédions en urgence

* I : Identifions nos causes potentielles puis nos causes primaires

* M : Mettons en œuvre notre plan d'action

* E : Evaluons son efficacité

* S : Standardisons et évaluons la transversalité



Formulaire de résolution de problèmes
« Tuons » notre problème pour qu'il ne réapparaisse plus !



Date _____ Leader de l'investigation _____

Notre problème _____ Secteur _____

Caractérisons notre problème QQQCCP® DMAIC

Quoi Quel est le problème ou le défaut ? Quel est son caractère ? De quel produit, pièce, etc. ?	
Qui Qui l'a détecté ? (nom/numéro) Qui est concerné par le problème ?	
Où Date que détecté ? A quel endroit, pièce, ligne, machine, équipement, ... ?	
Quand Détection : A quelle date, heure ? Occurrence : A quelle date, heure ? A quel moment de la production (avant/durant/après) ?	
Comment Comment l'a-t-on détecté ? Quel signal (son, message, opération, etc.) ?	
Combien Combien de défauts, etc. ou défauts ?	
Pourquoi Pourquoi est-ce un problème ? Nous sommes en accord par rapport à ... ?	
Récurrance ? Avez-vous des données 5M, 8D maintenance, ... Recherchez les causes.	A-t-on déjà rencontré ce problème ? Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, N° de détection(s) : _____ Les actions prévues (CAPA) sont-elles en place ? _____ Sont-elles efficaces ? : _____

Gardez les preuves : Photos, ...

Liste des preuves annexes : _____

Remédions en urgence DMAIC

Quelle(s) action(s) devons-nous mettre en place pour sécuriser le produit et/ou éviter que notre problème se propage ?
Placez les différentes actions sur la ligne du temps en y ajoutant les responsables et dates :
Y'a-t-il des actions à transcrire sur d'autres lignes de production ?

Unité de Temps

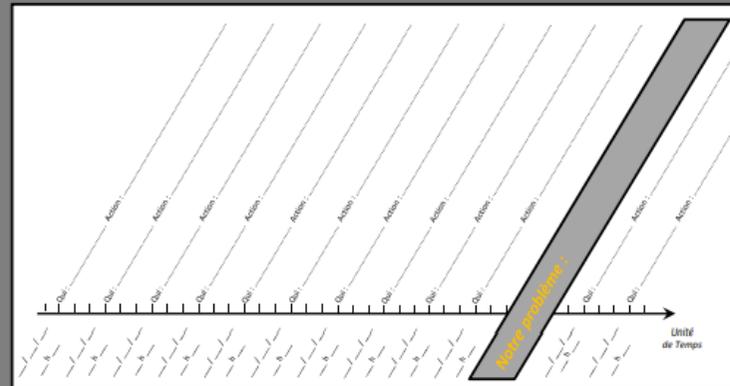
V.3 pg 1/4



Identifions nos causes potentielles puis nos causes primaires
» Décrivons le processus défini pour que le problème n'apparaisse pas

(modèle standard, SOP, schéma technique, process flow ...)

» **Construisons la ligne du temps afin de comprendre ce qui s'est passé réellement avant la découverte du problème** (prenez vos activités de production, maintenance, calibration, validation, ... et abitez tout des logiciels, dossier de la, DMG, PMS, ...)



» **Au travers des faits constatés, y a-t-il une cause évidente qui a créé le problème ?**
Oui / Non

➔ **Si oui**, quelle est cette cause évidente : _____
Passer directement aux 5 pourquoi (pg 4)

➔ **Si non**, continuer l'investigation au travers du 6M (pg 3)

V.3 pg 2/4

La page 1/4 du document est la plus importante, c'est sur les données qu'elle contient que les décisions sont prises. Elle consiste en un QQQCCP : QUOI - QUI - OÙ - QUAND - COMMENT - POURQUOI et une ligne du temps au plus proche de l'évènement retraçant les actions immédiates réalisées, pour éviter que le problème ne se propage.

Le personnel de production reçoit systématiquement une formation pour apprendre à compléter correctement cette partie et en comprendre l'importance.

Le reste de l'outil est utilisé par le personnel de production expert, et permet d'aider à l'investigation de la déviation. En effet, les pages suivantes permettent d'orienter le personnel vers la définition de la root cause. De façon simple, l'outil développe en réalité l'investigation root cause : y-a-t-il une cause évidente ? quelle est la cause primaire (via l'utilisation du 6M (20)), quelle est la root cause (via l'utilisation de l'outil "erreurs humaines" ou du 5 pourquoi) ?

Enfin, l'outil contient une partie "plan d'action". L'idée est que les personnes directement concernées par la problématique (le personnel de production) puissent émettre des propositions d'actions. En effet, les actions qui émanent directement du terrain sont toujours les plus efficaces.

Un CRIMES bien complété facilitera donc les recherches d'informations, des bons interlocuteurs et l'investigation, en cas de décision d'ouverture de déviation. En effet, la déviation n'étant pas traitée par la personne qui a détecté la problématique, il est nécessaire d'avoir un document dûment complété afin de ne pas perdre de temps à la récolte des informations. Plus vite la personne (technicien performance qualité) commence le traitement de la déviation, plus il est facile d'avoir les bonnes informations.

Ce suivi par l'outil CRIMES est nécessaire au right first time des ouvertures de déviations. En effet, avant la mise en place de cet outil, de nombreuses déviations étaient ouvertes puis annulées une fois discutées entre la production et ses partenaires qualité. Il est fréquent que des problématiques remontées par le personnel de production n'aboutissent pas à l'ouverture de déviations. Grâce au point CRIMES, les problématiques peuvent bien souvent être gérées avec le support de la performance qualité et ainsi permettre de se mettre en conformité avec les attendus, sans passer par l'ouverture d'une déviation.

C'est donc à la suite du point CRIMES que la consigne sera donnée à l'équipe qui a détecté la problématique d'ouvrir ou non une déviation. Si la décision est prise de ne pas tracer l'évènement sous déviation, car il n'y a pas d'écart qualité, une discussion a lieu sur "comment faire mieux la prochaine fois". Effectivement, tous les incidents remontés par la production ne sont pas un écart qualité. Afin que cela n'en devienne pas un, la possibilité d'un suivi du "CRIMES non-qualité" existe. C'est alors le superviseur de production qui s'assure que la problématique soit réglée et qu'une action soit prise. Le CRIMES non-qualité est suivi de façon bimensuelle par une équipe pluridisciplinaire composée d'un représentant de la production, d'un maintenancier, d'un technicien performance industrielle.

Le secteur performance qualité, fort de son expérience du terrain (environ 50% du temps consacré à la présence terrain) mais aussi de son esprit qualité est en position de poser les bonnes questions afin de prendre les bonnes décisions concernant le lot faisant l'objet de la déviation. Le spécialiste performance qualité permet de faire tampon entre la production et l'assurance qualité, en aidant à la prise de décision grâce à ses connaissances des requis qualité mais en tenant aussi compte des contraintes de la production.

II.B. CARDEX

Les CARDEX (21) sont utilisés chaque jour. Ils permettent de visualiser facilement et rapidement une charge de travail. Cette méthode est utilisée pour suivre les déviations et les dossiers de lots.

Le CARDEX déviations est réalisé tous les matins et regroupe l'ensemble des fonctions investies dans la production : un producteur (manager ou superviseur), un qualiticien (spécialiste ou technicien), un spécialiste assurance de stérilité et, en leader, le spécialiste performance qualité accompagné de son équipe.

Cardex de pilotage des déviations secteur _____



	J+1	J+2	J+3	J+4	J+5	J+6	J+7	J+8	J+9	J+10	J+11	J+12	J+13	J+14	J+15	J+16	J+17	J+18	J+19	J+20	J+21	J+22	J+23	J+24	J+25	J+26	J+27	J+28	J+29	J+30	J+30	
Clôture QA																																
Lecture Commentaires																																
Analyse d'impact + Root cause + Plan d'actions																																
First review faite + Stratégie																																

Meeting Charter

Indicateur de performance Cardex

Magnets

- :
- :
- :
- :
- :
- :
- :
- :
- :

Magnets

: Je suis dans les temps
: J'entre en zone d'alerte
: J'entre en zone d'alarme
: Je suis en retard

Figure 7 : modèle CARDEX (source : modèle interne GSK)

L'objectif du CARDEX est de suivre les déviations du secteur. Une fois l'ouverture de la déviation décidée (suite à l'analyse du CRIMES), elle est suivie via ce créneau. Le tableau CARDEX permet une vue globale de l'ensemble des déviations, afin de respecter les délais et de déterminer les priorités.

Avec la mise en place du secteur performance qualité, est arrivé le CARDEX des dossiers de lots. En effet, auparavant, il n'existait pas d'outil de suivi des dossiers de lots. Le respect des délais était donc difficile. Désormais, le suivi de la revue des dossiers par la production et par la qualité est effectué de façon quotidienne.

Les CARDEX, grâce à leur lecture très facile et visuelle permettent d'anticiper les problématiques. Les points de blocage et les délais sont abordés chaque jour, avec et grâce à un système de couleur, rendant efficace leur suivi.

II.C. Groupe d'intervention rapide (GIR)

Le GIR a été mis en place avec le secteur performance qualité. L'objectif, comme son nom l'indique, est de pouvoir intervenir sur les problématiques le plus rapidement possibles.

Dès qu'un évènement inhabituel, imprévu ou en écart avec les requis qualité et risquant de déboucher sur l'ouverture d'une notification qualité apparaît en production, le GIR est appelé.

Le groupe d'intervention rapide se constitue de personnes de terrain : un technicien de production (qui rencontre la problématique), un technicien performance qualité (qui connaît les requis, les procédures mais aussi les contraintes de la production) et un technicien assurance qualité opérationnelle (qui est le décideur).

Lorsqu'une problématique était rencontrée en production, le personnel de production était bien souvent seul à y faire face. Les opérateurs et techniciens présents sur ligne devaient alors gérer de nombreuses activités en même temps : s'assurer que l'évènement ne s'aggrave pas, gérer la problématique rencontrée, consulter les procédures associées, contacter les services supports permettant de débloquer la situation, le tout en continuant d'assurer le maintien des bonnes pratiques aseptiques et documentaires. Régulièrement, lorsqu'un évènement inhabituel se produisait, même si, bien géré, il n'aurait provoqué aucun écart qualité, une ou plusieurs déviations s'ouvraient. Le personnel de production, pour gérer l'évènement, se

déconcentrait de ses activités de routine, ce qui menait à d'autres écarts. En effet, en zone de production, et particulièrement au niveau de l'isolateur, les contraintes sont nombreuses. L'attention du personnel doit être permanente pour éviter un écart. Un exemple bien connu dans ce genre de situation est le respect du monitoring environnemental. En cours de production, un monitoring environnemental (viable et non viable) doit être maintenu en continu. C'est pourquoi des géloses de sédimentation sont exposées en continu à 4 points stratégiques de l'isolateur (en entrée, à proximité du poste de remplissage, à côté du poste de bouchonnage, et en sortie). Ces géloses doivent être exposées 4h00 et changées par de nouvelles une fois le temps atteint. Avant la mise en place du GIR, quand un évènement inhabituel se manifestait, l'ensemble des opérateurs et techniciens présents avaient tendance à participer à sa gestion. Etant tous occupés sur cet évènement ponctuel, il n'était pas rare que le changement de géloses soit oublié. Le temps d'exposition de 4h00 était alors dépassé, ce qui provoquait l'ouverture d'une déviation car le prélèvement était alors invalide.

Afin de remédier à ce genre de situations, le GIR a donc été mis en place. L'objectif est que le personnel de production soit accompagné dès qu'il rencontre une problématique. Aussi, un technicien performance qualité et un technicien assurance qualité opérationnelle assurent une présence terrain proche de 100%, et suivent le rythme (en 3x8) des équipes de production. Lorsque le personnel de production rencontre un évènement inhabituel, le technicien référent contacte immédiatement ses collègues performance qualité et qualité opérationnelle. Le reste de l'équipe de production assure les activités de routine et veille à ce que la situation reste sous contrôle, sans générer d'autres écarts.

Les techniciens du GIR partagent alors leurs connaissances et leurs avis sur la gestion de l'évènement rencontré. La connaissance accrue des procédures par la performance qualité et la connaissance des requis qualité du technicien AQ permettent de statuer rapidement et efficacement sur la bonne gestion de l'évènement. L'objectif est de prendre la décision au plus proche de la problématique, ce qui permet d'avoir toutes les informations nécessaires et de gérer l'évènement en temps réel. Evidemment, en cas de doute, les techniciens se font supporter par leur responsable hiérarchique.

Un autre intérêt de la participation au groupe d'intervention rapide est pour la gestion de la déviation en cas d'ouverture. En effet, le technicien performance qualité, étant donné qu'il a assisté à l'évènement en temps réel, peut récolter toutes les informations nécessaires à la rédaction de la déviation s'il y en a une. Il peut alors commencer son

investigation en direct, soit en complétant le CRIMES, soit en recueillant toutes les données nécessaires (interview, ligne du temps, analyse d'impact, actions immédiates...) au plus proche de l'évènement.

Enfin, le GIR permet d'éviter de nombreuses déviations. En effet, par leur présence terrain quasiment permanente, les acteurs du GIR participent à l'anticipation des problématiques et à la gestion des évènements avant qu'ils ne prennent de l'ampleur.

II.D. Oversight QA et GEMBAS

Les oversight QA et les gembas (19) sont des éléments clés dans la gestion de la qualité et de la culture qualité. Ce sont des outils et des indicateurs de la performance qualité d'un secteur.

II.D.1. Oversight QA

L'oversight est une activité réalisée par le technicien ou spécialiste QA opérationnel. L'objectif est de s'assurer de la capacité du personnel à rencontrer les requis qualité au niveau des activités opérationnelles. Il s'agit d'un travail d'observation, et non d'inspection. En effet, l'oversight promeut la correction immédiate des anomalies, le "bon du premier coup" et l'amélioration continue. Le QA, par sa présence terrain, accompagne les équipes de protection et leur permet de monter en compétences sur l'aspect qualité des opérations. Le but n'est pas de contrôler 100% de la documentation ou des données générées, mais bien de se focaliser sur quelques points et de supporter les opérateurs / techniciens de production sur ligne. Cela permet de sensibiliser la production via un échange direct des bonnes pratiques, dans un souci d'amélioration.

Les oversight ont lieu sur le terrain, au plus proche des opérations. Ils portent principalement sur le respect des processus et des procédures ; la qualité du remplissage des documents et des données ; l'housekeeping. Leur fréquence dépend de la criticité de l'activité observée.

L'oversight s'effectue en posant des questions au personnel de production, afin de déterminer sa bonne compréhension (comment / pourquoi ?) et en observant les manipulations. En cas de détection d'un mauvais comportement ou d'une erreur de

remplissage de document, l'observateur QA doit s'assurer d'une correction immédiate. Dans le cas de non-conformités majeures, une dé-certification de la personne ou une suspension de l'activité peut être requise.

Lors de son oversight, le QA doit documenter la réalisation et le résultat de son travail. Il doit identifier les personnes observées et retranscrire toutes ses observations. Ensuite, une analyse de la criticité et de la récurrence de l'observation est réalisée. Cette analyse permettra de déterminer le résultat de l'oversight : bon, moyen ou faible.

En cas de résultat moyen ou faible, le rapport devra être partagé et signé par le responsable des opérations de production, qui devra proposer des actions de remédiation appropriées. Ces actions devront être suivies dans les instances TIER ou sous CAPA.

II.D.2. GEMBAS

Les GEMBAS peuvent être réalisés par tous les collaborateurs. Contrairement aux oversight ou aux audits, ils ne nécessitent pas de formation.

Les GEMBAS ont pour objectif d'assurer une présence terrain par les services support principalement et d'accompagner les équipes. Le GEMBA se focalise sur une activité en particulier et permet de s'assurer qu'un processus est bien compris et maîtrisé.

Il est principalement effectué à la suite de modifications ou mises en place de nouveaux standards. Le GEMBA est aussi utilisé dans le cadre des récurrences. L'analyse des récurrences de déviations est effectuée chaque mois : ce sont les sujets sur lesquels il faut agir. Le GEMBA, permet aux services support d'être au plus proche de l'activité de production et des équipes. Ainsi, la compréhension du sujet et des problématiques qui y sont liées sera plus aisée.

Le GEMBA doit être préparé par la personne qui l'exécute. En effet, il est important de bien connaître le sujet sur lequel va se porter l'observation, l'objectif étant d'accompagner les opérateurs et techniciens et de leur expliquer la bonne méthode si besoin.

Plusieurs étapes doivent être respectées afin que le GEMBA se passe dans de bonnes conditions :

- préparer le GEMBA :
 - o relire les procédures associées et les imprimer
 - o informer le superviseur de la réalisation
 - o pré-remplir le support GEMBA en définissant le scope et l'attendu du GEMBA
- réaliser le GEMBA :
 - o rencontrer les participants et leur expliquer l'attendu en leur présentant le scope
 - o observer sans participer : le but est que la/les personne(s) observées réalisent l'activité comme elles ont l'habitude de le faire, dans les conditions habituelles et sans être dérangées et stressées par l'observateur
 - o compléter le support GEMBA (points positifs et points d'amélioration)
- clôturer le GEMBA :
 - o partager les observations avec le personnel
 - o définir ensemble et avec le superviseur (si besoin) les actions à mettre en place face aux points d'amélioration identifiés et le délai.
 - o échanger avec les personnes observées sur le GEMBA : relire ensemble la procédure, proposer des axes d'amélioration concernant l'activité et être à l'écoute des propositions d'amélioration sur la réalisation du GEMBA
- revoir le GEMBA : une fois terminé, il est important d'examiner le GEMBA réalisé, en relisant et complétant le formulaire si besoin et en s'auto-challengeant sur les améliorations à apporter lors de futurs GEMBA.

Les GEMBA permettent aussi de mettre en avant certaines incohérences. En effet, il peut arriver de détecter que les procédures ne sont pas complètement applicables sur le terrain ou que la méthode décrite n'est pas la plus logique ou facile à réaliser. Toutes les améliorations possibles sont alors étudiées et des actions sont mises en place (modification des procédures par exemple, avec implication des équipes de production dans la mise à jour des documents).

Enfin, en plus de son rôle d'accompagnement et d'amélioration continue, le GEMBA participe aussi à la préparation du personnel de production aux audits et inspections. Le GEMBA permet d'entraîner le personnel de production à répondre aux questions de façon ouvertes et transparentes et aussi à rester concentré malgré la présence de

personnes extérieures et leur observation constante, qui peut parfois engendrer un certain stress.

Enregistrement de mon GEMBA

AVANT	Date : Avec qui :		Quelle est la zone de focus ?		
	Quelle type de Gemba allez-vous réaliser ? (cocher): <input type="radio"/> TOP3 <input type="radio"/> Leader. <input type="radio"/> Gasp. <input type="radio"/> Process <input type="radio"/> AC		Quel process ?		
		Quel sujet souhaitez-vous explorer ?			Quel objectif de progrès ?
Points positifs à partager (+)					
PENDANT	Points d'amélioration identifiés		Actions à mener		Qui ?
					Quand ?
					Escal. <small>(est/non - OJ)</small>
Qu'est-ce que mon interlocuteur a appris/ amélioré ?			Qu'est-ce que j'ai appris ? amélioré ? enseigné ?		
APRES	Self réflexion (commentaires sur ma pratique du Gemba) :				

Figure 8 : support de GEMBA (source : modèle interne GSK)

II.E. Tournée des standards (TDS)

La tournée des standards est un autre outil qui permet de détecter les évènements au plus proche de leur apparition. Elle doit être réalisée par le superviseur de production, en début de chaque poste.

La TDS consiste en un tour de zone du superviseur, qui va passer un temps sur chaque étape du process et y vérifier un ensemble de critères répertoriés. Le but de la tournée des standards est de détecter tout écart aux standards établis. Une trame de tournée des standards a été réalisée par les superviseurs de production et par les techniciens de production. Elle se divise en plusieurs parties :

- Préparation TIER 2
- Vérification du respect des bonnes pratiques documentaires
- Vérification du système EMSM et solution aux problèmes remontés
- Tour de zone

* Les problématiques rencontrées sur le poste précédent et remontées au TIER 1 (entre opérateurs et techniciens de production) doivent être solutionnées au plus vite.

Ce sont principalement des problèmes liés à la production (équipement, process). La tournée des standards permet de s'assurer que tous les points communiqués entre équipes sont pris en charge par l'équipe et, qu'en cas d'impossibilité pour le personnel de production de gérer la situation, qu'elle soit remontée au TIER 2.

Aussi, les superviseurs doivent s'assurer que tous les CRIMES nécessaires ont été ouverts et dûment complétés. La trame de TDS est aussi un aide-mémoire, pour l'ouverture des déviations par exemple. Le superviseur du matin doit, en plus, s'assurer de récupérer tous les CRIMES des dernières 24 heures.

Enfin, en cas de changements dans la ligne du temps, le superviseur doit proposer des solutions pour éviter que cela n'impacte le planning.

L'objectif de cette première partie de la trame est que le superviseur arrive préparé au TIER 2. Il doit connaître les problématiques rencontrées par l'équipe précédente, les solutions proposées par son équipe, les points bloquants qui doivent être remontés et sur lesquels les services annexes (QA opérationnel, performance qualité) doivent apporter du support. Il doit aussi avoir en sa possession toutes les informations relatives au process et à la ligne du temps. La trame permet aussi d'assurer que tous les évènements soient pris en charge : via l'ouverture et le suivi des CRIMES ou via l'ouverture des déviations.

* Le non-respect des bonnes pratiques documentaires fait partie du TOP 3 des déviations (tous secteurs remplissage aseptique confondus). C'est pourquoi des outils ont été mis en place, pour détecter les écarts au plus proche de leur apparition et y remédier le plus rapidement et efficacement possible. La trame de la tournée des standards reprend donc les deux écarts rencontrés le plus fréquemment : l'absence de visa et la non-traçabilité des alarmes en temps réel. Chaque jour, 3 vérifications sont donc réalisées afin d'accompagner les équipes et les sensibiliser au respect des requis data integrity et BPD.

Afin d'aider au mieux les superviseurs, un outil plus précis a été mis en place : il permet de diviser les vérifications à faire par zone et par type :

La trame permet aux superviseurs de prioriser les vérifications qu'ils font sur ligne et leur permet de démarrer leur poste dans de bonnes conditions.

II.F. Audits internes

Il existe deux types d'audits : interne et externe.

Ne seront abordés dans l'ouvrage que les audits internes, outils d'améliorations de la performance qualité d'un secteur. Les audits internes sont requis par les BPF, dont le chapitre 9 requiert la mise en place d'un système d'auto-inspection dans l'industrie pharmaceutique et consistent en une inspection d'une activité ou d'un secteur par un collaborateur du service ou de l'entreprise.

Ces audits internes permettent d'identifier et de corriger les non-conformités à la réglementation, aux procédures et aux standards GSK, dans le but d'éviter les problèmes qualité ou les remarques en audit externe ou inspection par les Autorités. Les objectifs des audits internes sont multiples :

- S'assurer que les systèmes d'assurance qualité soient en place, utilisés et performants
- Détecter les déficiences qui pourraient impacter les objectifs du secteur
- Identifier de nouveaux risques et s'assurer que les risques connus soient correctement gérés
- Identifier les forces, les faiblesses et les opportunités d'amélioration continue

A noter que ces audits internes sont des outils de performance qualité du secteur, permettant de s'assurer que les requis soient respectés et de quantifier les écarts. La pratique courante est de ne pas présenter les rapports de ces audits lors des inspections.

Les audits internes sont divisés en deux parties : les audits L1 et les audits L2.

II.F.1. Audits L1

Les audits L1 (level 1), (ou auto-inspections), sont réalisés par les collaborateurs internes du service audité et concernent l'ensemble des activités GMP de département. C'est pourquoi la mise en place des activités d'auto-inspections est composée de plusieurs étapes, et notamment la première d'entre elles : l'identification des activités. En effet, l'intégralité des activités d'un secteur doit être auto-inspectée. Certaines activités ne sont néanmoins pas concernées par cette règle, sous base d'un rationnel qui se base sur l'existence de moyens de contrôles suffisants pour cette

activité (association de contrôles documentaires et terrains, avec au minimum un contrôle indépendant par le département qualité).

Une fois les activités GMP à auditer identifiées, la fréquence des audits L1 doit être définie. La fréquence est déterminée pour chaque activité selon une analyse de risques prenant en compte les critères de gravité (contact produit / impact du système sur les activités de production ou au niveau qualité) et d'occurrence. En fonction de la cotation du score de risque, les activités à haut risque auront une fréquence supérieure aux activités à bas risque.

Niveau de cotation du score du risque	Fréquence minimale par département
Faible	1 auto-inspection / tous les 36 mois
Médian	1 auto-inspection / tous les 24 mois
Elevé	1 auto-inspection / tous les 12mois

Figure 9 : Fréquence minimale des audits L1 en fonction du risque identifié (source : procédure 9*12352 SAE)

Les audits L1 sont leadés par une personne formée interne au secteur audité. C'est, dans la majorité des cas, le spécialiste performance qualité qui est responsable de l'auto-inspection de l'activité de production identifiée.

L'audit L1, pour être bénéfique et performant, doit être préparé. L'auto-inspecteur doit s'entourer d'une équipe d'inspection (yeux neufs, experts) et définir le périmètre de l'audit. Chaque auto-inspection vérifie systématiquement trois points : la documentation (in place / in use) ; l'environnement (respect de l'housekeeping) et l'aspect main d'oeuvre (statut de formation des équipes, nombre suffisant de collaborateurs). L'auto-inspection doit être réalisée en temps réel, c'est à dire pendant le déroulement de l'activité inspectée.

Une fois l'inspection terminée, l'auditeur L1 rédige et signe un rapport contenant les appréciations classées selon leur type et leurs impacts. Il existe trois types d'appréciations : les observations, les remarques positives et les bonnes pratiques à diffuser. Ce rapport est revu avec le responsable du département inspecté, qui proposera ensuite des actions efficaces face à chaque observation. Une fois les actions identifiées et acceptées par l'auditeur, le rapport peut être finalisé. Le rapport final contient le résumé de l'auto-inspection, les appréciations et les preuves de réalisation des actions (ou les numéros de CAPA validés dans le système qualité).

Numéro de l'auto-inspection <i>(Devant être présent sur chaque page)</i>				
RAPPORT D'AUTO-INSPECTION				
Département inspecté				
Activité inspectée				
Equipe d'auto-inspection	Lead: Team :			
Personnes inspectées				
Bilan	Critique	Majeure	Mineure	Note
- Nombre				
- Résumé <small>(Pour ALCOE+ préciser, quelle attributs impactés)</small>				
Date de réalisation de l'auto-inspection				
Planning respecté	<input type="checkbox"/>	OUI	<input type="checkbox"/>	NON
				Si non, pourquoi/impact action
Délai rapport respecté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				Si non, pourquoi/impact action
Approbation de l'auditeur L1	Approbation du Responsable du service	Approbation du Directeur de bâtiment	Approbation du Superviseur QA	
(Nom, Signature, Date)	(Nom, Signature, Date)	(Nom, Signature, Date)	(Nom, Signature, Date)	

Figure 10 : rapport d'auto-inspection (source : procédure 9*12352 SAE)

II.F.2. Audits L2

Contrairement aux audits L1, les audits L2 ne se consacrent pas à une activité GMP spécifique du secteur, mais prennent en compte l'ensemble des activités du département ayant un impact direct ou indirect sur la qualité du produit et la conformité réglementaire. La fréquence des audits L2 est déterminée en se basant sur une analyse de risques.

L'audit L2 est réalisé par un lead auditeur, qui s'entoure d'une équipe (co-auditeur, observateur et/ou expert) qui l'assistera durant tout le processus. C'est lui qui détermine le scope de l'audit ainsi que l'agenda de l'audit, via la rédaction du plan

d'audit. Le plan d'audit est mis à disposition du secteur audité et contient les informations suivantes :

- les objectifs et le scope de l'audit
- les membres de l'équipe
- les personnes clés qui seront auditées
- la liste des points qui seront vérifiés pendant l'audit (agenda)
- la liste des documents à préparer (procédures, déviations, audits précédents...)
- les dates de l'audit
- les standards utilisés comme référentiel

Le but de l'audit interne est d'avoir des discussions ouvertes et transparentes sur les risques connus et ceux identifiés durant l'audit. L'objectif principal est de définir un plan de mitigation permettant de remédier aux risques du département, dans un but de performance de la qualité.

L'audit L2 doit couvrir l'aspect documentaire et l'aspect terrain. L'auditeur et le co-auditeur peuvent se séparer afin d'auditer chacun une activité différente. Ils commencent régulièrement par une visite terrain, afin de vérifier la bonne compréhension et application des procédures par les équipes. Ils observent aussi les opérateurs manipuler et compléter les documents. L'audit, qui se déroule généralement sur trois jours, se poursuit en salle, avec la présentation des déviations/ des résultats hors spécifications, les formations des intervenants de l'activité, les analyses de risques du secteur, le processus d'auto-inspection du département, la revue des audits précédents, et la vérification de mise en œuvre des CAPA.

Il s'agit d'un bon entraînement aux inspections pour les opérateurs sur ligne, peu habitués à être observés par des personnes extérieures mais aussi pour les frontiers en salle.

Pendant l'audit, l'équipe d'audit enregistre tout ce qui est vu et discuté. Toutes les observations sont enregistrées, détaillées et communiquées en temps réel aux audités, qui peuvent y répondre par des actions correctives immédiates.

Une fois l'audit terminé, l'équipe d'audit se réunit afin de rassembler l'ensemble des informations obtenues et prépare la réunion de clôture, en revoyant la classification des observations et les risques associés. Il existe 5 types d'observations :

- Critique : problème de conformité important ou faiblesse du contrôle qui engendre un risque inacceptable, pouvant conduire à un produit nocif, des

données non intègres, une efficacité/sécurité compromise, un litige ou une sanction administrative.

L'observation critique exige une action immédiate pour que l'autorisation de poursuite des activités soit donnée.

- Majeure : problème de conformité ou faiblesse du contrôle qui engendre ou pourrait engendrer un risque élevé sur la qualité du produit, l'intégrité des données, l'efficacité/sécurité

Cela exige la mise en place d'un plan d'action, mais sans interruption de l'activité.

- Mineure : problème de conformité ou faiblesse de contrôle qui engendre un risque modéré à faible pour la qualité du produit, l'intégrité des données, l'efficacité/sécurité.

Si le secteur audité est capable de remédier à la non-conformité de façon immédiate, il n'est pas exigé de mettre en place un plan d'action.

- La note : déficience non liée aux BPF ou aux exigences réglementaires.

Il n'est pas nécessaire de soumettre un plan d'action.

- La bonne pratique : démonstration d'une réalisation exemplaire de la conformité ou du contrôle qui améliore la pratique standard.

Le secteur audité doit présenter le plan d'action associé aux observations dans un délai de 35 jours après la réunion de clôture.

Enfin, l'équipe d'audit rédige le rapport final d'audit L2, qui doit être approuvé par le lead auditeur, le directeur du département et le QA du département qui s'engagent sur l'ensemble des observations et plans d'action associés.

Tous ces outils en place permettent donc d'assurer que les différents paramètres qualité soient sous contrôle. Le service performance qualité joue un rôle prépondérant dans leur mise en place, leur utilisation et leur suivi. Ces outils permettent de mesurer les résultats qualité, qui doivent alors être suivis à différentes échelles (quotidienne, hebdomadaire et mensuelle) afin de les mettre sous contrôle.

III. Système de suivi de la performance qualité

L'ISO est l'Organisation internationale de normalisation. L'organisation a pour objectif de proposer et publier des Normes internationales sur lesquelles les industries peuvent se baser pour améliorer leurs processus.

La norme ISO 9001 : 2015 établit les exigences liées au système de management de la qualité. L'objectif de cette norme est de travailler efficacement, en alignant les différents processus et en donnant la priorité aux clients pour répondre à leur besoin. C'est dans le cadre du chapitre 9 de cette norme "évaluation des performances", que GSK a mis en place le pôle performance qualité.

L'organisme ISO définit la performance comme "un résultat mesurable. Ce résultat mesurable peut porter sur des éléments quantitatifs ou qualitatifs, tout en restant basé sur des mesures". La norme détermine que l'entreprise doit définir ce qu'il est nécessaire de surveiller et de mesurer, la méthode pour le faire, ainsi que la fréquence. L'objectif final est la satisfaction du client.

Dans ce cadre, différentes gouvernances sont en place, à différentes échelles et permettent de surveiller les indicateurs qualité et de mettre en place des actions si nécessaire.

III.A. Echelle quotidienne

III.A.1. Déviations

La vie d'une déviation est jalonnée par des délais à respecter, c'est pourquoi un suivi quotidien est indispensable. Une fois l'évènement détecté, la déviation doit être ouverte dans les 24 heures. La déviation est gérée par une équipe pluridisciplinaire :

- l'owner de la déviation, qui est un producteur ou un spécialiste performance qualité
- la compliance authority, qui est un technicien ou spécialiste qualité (qualité opérationnelle ou assurance de stérilité, en fonction du sujet)
- l'équipe d'investigation, composée d'un leader d'investigation : technicien / spécialiste performance qualité en fonction du sujet et des supports (production, autres services).

Une fois ouverte, la description de l'évènement réalisée et le niveau de la déviation déterminé, l'owner et la compliance authority bloquent les informations dans le système, c'est ce qui est appelé la first review. Cette étape doit être réalisée dans les 4 jours après ouverture. Dans ce délais, l'équipe doit s'accorder en rédigeant et figeant une analyse d'impact initiale. C'est cette analyse qui va permettre de donner le niveau de la déviation : mineure (sans impact produit) ; majeure (impact produit ou réglementaire potentiel mais évènement détectable) ; critique (impact produit ou réglementaire potentiel évènement non détectable par les activités de routine).

La déviation, à partir de son ouverture, doit être clôturée dans les 30 jours suivants. Dans ce laps de temps, l'équipe d'investigation doit réaliser l'investigation de la root cause. L'objectif est de comprendre comment l'évènement a pu se produire et surtout, qu'elle en est l'origine. Sans détermination de la root cause, il serait impossible de mettre en place une action permettant que l'évènement ne se reproduise pas. Parallèlement, l'équipe d'investigation réunit l'ensemble des arguments permettant de défendre l'impact de l'évènement sur la qualité / stabilité du vaccin. L'objectif de la déviation est donc de tracer l'évènement mais aussi de démontrer que le produit répond parfaitement aux requis qualité et réglementaires auxquels il répond habituellement.

En cas de dépassement des 30 jours avant clôture, un interim report doit être réalisé afin d'expliquer pourquoi la déviation est en retard et quelles sont les actions mises en place permettant de mettre sous contrôle avant clôture de la déviation.

Les KPI déviations sont suivis au jour le jour et les objectifs suivants doivent être tenus :

- moins de 15% de late
- seuil d'alerte : < 30 déviations en cours pour le secteur
- seuil d'action : < 40 déviations en cours pour le secteur

Le CARDEX est un excellent moyen visuel de mesurer les résultats sur les déviations. En effet, les couleurs utilisées et les différentes étapes sont claires et permettent directement de déterminer si les indicateurs sont au vert ou non.

De plus, il est constitué de plusieurs autres informations (à la droite du tableau présenté ci-dessus), permettant de vérifier l'adéquation entre les engagements et les résultats réels. A ce niveau sont suivis les engagements du jour concernant : le nombre

de first review, de lecture et de clôture. Là aussi, les résultats sont mesurables facilement, grâce à une colonne "engagement" et une colonne "réalisé".

III.A.2. Dossiers de lot

Les dossiers de lot sont le cœur de la production. Ils contiennent toutes les informations relatives à la production et doivent être revus, afin d'assurer qu'ils ne contiennent pas d'erreur et que toutes les problématiques rencontrées ont été gérées comme requis par les procédures. Pendant longtemps les délais de revue des dossiers n'avaient pas de suivi spécifique, ce qui impactait parfois la libération d'un lot. En effet, la libération du lot peut être faite seulement si toutes les déviations qui y sont liées sont clôturées. Avec une revue tardive, certains écarts qualité étaient donc détectés à une date proche de celle de la libération. Le temps de traiter la déviation reculait alors la libération du lot.

La revue des dossiers s'effectue en 4 temps :

- la revue par le personnel de production, qui doit être réalisée en 10 jours maximum
- la revue par le technicien assurance qualité opérationnelle, qui doit être réalisé en 18 jours
- la prise en compte des commentaires assurance qualité par la production, qui doit être faite en 2 jours
- la finalisation du dossier par l'assurance qualité, avant envoi en libération, en 5 jours
- la libération du dossier par le pharmacien libérateur, qui doit être faite en 7 jours.

Le CARDEX dossiers de lots, contrairement au CARDEX déviations, est automatisé. Un tableau Excel est disponible et doit être complété à chaque étape. Dès la fin de la répartition, la date de fin de production doit être renseignée dans l'Excel. A partir de cette date, tous les délais sont automatiquement appliqués dans le suivi CARDEX, qui permet, de façon très visuelle, de savoir où se situe chaque dossier.

Chaque jour la réunion CARDEX est animée entre la production, la performance qualité et l'assurance qualité. L'objectif est de revoir l'intégralité des dossiers de lots à revoir pendant la semaine, en fonction du nombre de ressources disponibles et du nombre de dossiers à revoir. Tous les dossiers revus la veille sont abordés, et chaque point de blocage est présenté, afin que l'équipe aide à la bonne poursuite de la revue.

L'organisation autour du CARDEX permet de remettre les techniciens de production au centre de la revue des dossiers de lots et que tous aient conscience de l'importance de cette activité. Pour permettre cela, un technicien de production est identifié par poste pour réaliser la revue des dossiers. L'outil permet de travailler en temps réel et de suivre précisément l'avancement de chaque revue afin qu'aucun retard ne soit pris. Afin de faciliter cette revue et l'atteinte des objectifs, le CARDEX organise une revue cohérente des dossiers, par famille. C'est à dire qu'une personne gère la revue des tous les dossiers liés à un même lot (dossier de la plage aseptique, dossier du chargement, dossier(s) du déchargement).

Cette dynamique est encore fragile. En effet, les techniciens référents de la revue des dossiers de lot, sont aussi, bien souvent, les techniciens les plus expérimentés sur le process. Aussi, en cas d'incident sur ligne de production ou d'absentéisme, ils sont en première ligne et doivent intervenir. C'est pourquoi le CARDEX est indispensable et que les revues doivent impérativement être monitorés, afin de fixer des objectifs atteignables et de permettre de lever les points de blocage.

III.B. Echelle hebdomadaire

Le secteur performance qualité du service flacons lyophilisés se divise en 5 grandes branches :

- Déviations
- CAPA
- Documentation
- Formation
- Préparation aux inspections

Pour chacun de ces pôles, un référent est en place et doit s'assurer du bon suivi des indicateurs et de la mise sous contrôle des activités. Chaque thème, lorsqu'il est sous contrôle, permet d'assurer que les activités de production du secteur sont réalisées selon les requis qualité en place.

C'est pourquoi un suivi de la performance qualité du secteur (dont les 5 branches ci-dessus sont les piliers) est nécessaire.

A fréquence hebdomadaire a lieu la gouvernance performance du secteur flacons lyophilisés. Cette gouvernance est divisée en deux temps : la performance industrielle

(respect du planning de production, performance du process) et la performance qualité.

C'est lors de ce meeting que sont analysés et évalués les résultats qualité du secteur. Pour cela, une analyse poussée des indicateurs ressortis grâce aux outils de performance qualité développés ci-dessus est réalisée.

A cette réunion sont présents tous les interlocuteurs clés du secteur : les managers et superviseurs de production, performance qualité, assurance qualité. L'objectif du meeting est de mettre en avant les points d'attention et de proposer les actions associées afin de mettre sous contrôles les indicateurs du secteur, en travaillant sur les bonnes choses. En effet, il est important de toujours évaluer la balance bénéfice / effort. La réunion performance, en ressortant tous les indicateurs, permet d'évaluer quels sujets doivent être traités en priorités et sur lesquels il est intéressant de passer de temps. Les efforts doivent être mis sur les sujets permettant un gain important : les récurrences, les sujets critiques, ceux pouvant avoir un impact SQIPP.

L'objectif final de ce suivi de la performance qualité est de respecter les leadtime, et la mise à disposition des lots sur le marché. En effet, sans ce suivi précis des indicateurs qualité et de leur délai associé, les délais de mise sur le marché ne pourraient être respectés. Ces leadtimes s'étalent entre 90 et 120 jours, selon les produits, entre la fin de la production et la libération finale, analyses QC comprises.

III.B.1. Déviations

C'est le premier indicateur qui est abordé lors des revues hebdomadaires de la performance qualité. En s'appuyant sur le CARDEX déviations décrit plus haut, mais aussi sur les différents outils informatiques disponibles, une analyse poussée des déviations est réalisée. Lors de cette réunion, l'objectif est de partager avec l'ensemble du secteur les points d'attention liés aux déviations et les actions à mettre en place pour rester sous contrôle.

Un bilan de la semaine précédente est établi, avec une comparaison aux objectifs du secteur. En cas de dépassement des limites, des actions sont mises en place.

- Si le secteur est à plus de 30 déviations (limite d'alerte déterminée en fonction du nombre moyen de déviations ouvertes par semaines associées à la capacité de traitement), la gestion des déviations devient alors le focus du secteur

performance qualité, où chacun devra participer activement aux investigations et à la rédaction des déviations.

- Au franchissement du seuil d'action qui est de 40 déviations en cours sur le secteur, l'activité performance qualité est dédiée à 100% au traitement des déviations et un renfort interne à la direction LYO est demandé. Un renfort de personnel externe au secteur est à évaluer, tout comme le déclenchement d'une task force.

Le respect des engagements est lui aussi suivi, et tout non-respect doit être justifié. De même, le nombre de déviations hors délais doit être expliqué et une stratégie de mise sous contrôle est proposée, afin de respecter le seuil maximum de 15% de déviations late sur le secteur.

Un statut sur les déviations récurrentes ainsi que sur le nombre de déviations par lot est aussi réalisé.

L'efficacité des actions mises en œuvre suite aux réunions hebdomadaires précédentes est démontrée.

Enfin, les déviations ouvertes la semaine précédentes sont présentées et identifiées selon qu'elles étaient évitables ou non.

Les messages clés concernant les déviations sont donnés par la performance qualité, à la production, l'assurance qualité et tous les autres acteurs pouvant intervenir dans les déviations. L'objectif est que l'ensemble du secteur, et notamment les managers, puissent avoir une vue globale sur la situation déviations et sur les actions à réaliser pour être sous contrôle.

III.B.2. CAPA

En cas d'écart aux requis et pour éviter que cet écart ne se reproduise, ou dans le cadre de l'amélioration continue, des actions préventives et des actions correctives sont mises en place. Ce sont les CAPA. Ces CAPA sont tracés dans le système et sont des indicateurs importants de la qualité d'un secteur. Les CAPA sont composés de différentes tâches, pour lesquelles un délai de mise en application a été déterminé. Ce délai doit être respecté afin que la problématique à laquelle répond le CAPA ne réapparaisse pas. Le délai est déterminé à l'ouverture du CAPA et tient compte de la gravité du problème rencontré, de sa fréquence et de sa détectabilité. Plus la

problématique est grave, récurrente et peu détectable, plus l'action doit être mise en place rapidement. C'est pourquoi le nombre de tâches CAPA hors délais est très suivi. Un CAPA qui n'est pas mis en place dans les temps est un risque qu'un événement indésirable se reproduise. Aussi, le site a défini un critère d'acceptation de maximum 5% de tâches CAPA hors délai par secteur.

Ce pourcentage est donc suivi en réunion hebdomadaire et les hors délais y sont expliqués, avec les actions à mettre en place pour une clôture dans les plus brefs délais.

Sont aussi repris tous les engagements de la semaine à venir, sous forme de tableau reprenant toutes les informations importantes : quoi / qui / quand / comment.

La réunion de performance hebdomadaire permet de toucher un public large et de faire avancer les points de blocages. Comme pour les déviations, les points d'attention liés aux CAPA sont expliqués et des actions sont décidées afin de mettre ces sujets sous contrôle (risque de tâches hors délai, absence de personnes clés dans la gestion des CAPA, autres priorités du secteur pouvant impacter le bon suivi des CAPA etc).

Un travail concernant la "force" des CAPA est aussi réalisé. En effet, il existe 5 types de CAPA, selon leur efficacité, classés selon la cotation suivante :

- très peu efficace : entretien ou sensibilisation orale
- peu efficace : mise en place d'un détrompeur, 5S
- efficace : modification du standard work existant
- très efficace : automatisation, suppression du problème à la source
- extrêmement efficace : suppression de l'action à l'origine de la déviation

L'objectif est de mettre en place les CAPA les plus efficaces, qui sont souvent les plus longs et difficiles, sur les déviations récurrentes. Cette corrélation entre récurrence de la déviation et puissance du CAPA associé est présentée.

III.B.3. Documentation

La documentation est un autre indicateur qualité indispensable, qui doit être suivi. Plusieurs aspects de la documentation sont donc pris en compte lors de la réunion de performance qualité hebdomadaire :

- les procédures
- les dossiers de lots
- les logbooks

Afin de maintenir un niveau qualité favorable du secteur, il est essentiel que l'ensemble de la documentation soit à jour.

En effet, la documentation d'un secteur est la base de la production : c'est ce qui guide l'intégralité des activités. Si le document ne reflète pas la réalité ou qu'au contraire, les activités ne sont pas réalisées selon les procédures, des écarts sont rencontrés et l'attendu en termes de qualité de nos produits n'est pas rencontré.

Il a été remonté par la production que certaines procédures et certains documents n'étaient pas en adéquation avec la réalité du terrain. C'est pourquoi des réunions sous forme de brainstorming sont réalisées à intervalle régulier, réunissant l'ensemble des acteurs permettant une mise à jour documentaire efficace et répondant aux besoins des équipes de production. Un suivi de la mise à jour de la documentation via les workshops est donc effectué.

Le suivi de la documentation et de l'effectivité à jour des documents est aussi important dans le cadre des déviations. En effet, de nombreuses déviations découlent de problématiques méthodes, liées à la documentation. Afin que ces écarts ne soient pas récurrents, une mise à jour rapide et applicable facilement doit être réalisée.

III.B.4. Formation

Dans le cadre des inspections prévues en 2022, le secteur flacons lyophilisés doit robusiter les process afin de maintenir un niveau de productivité, de sécurité et de qualité favorable.

Cela repose principalement sur la formation du personnel. C'est pourquoi un spécialiste performance qualité est entièrement dédié au suivi des formations de l'ensemble du secteur. Il travaille sur 4 axes principaux :

- Organiser les formations du secteur : cela passe par la récolte des formations obligatoires (venant du site ou du groupe), l'interaction avec les superviseurs et managers du département pour identifier les besoins de formation permettant de monter le personnel en compétences et prioriser les formations en fonction

des écarts qualité relevés. Le spécialiste fait aussi le lien entre formateurs et personnes en formation (logistique : salles, horaires, équipement).

- Piloter les KPI dédiés afin d'améliorer les performances formation : le spécialiste suit le niveau de prise de connaissance des procédures, de réalisation des formations en salle, des formations terrain, EHS et certification
- Manager les erreurs humaines : en monitorant les erreurs humaines grâce aux déviations du secteur, le spécialiste performance qualité peut fournir à l'encadrement des données exploitables pour améliorer le management des collaborateurs. Cela permet de monter les équipes en compétences, en se focalisant sur les erreurs de chacun.
- Améliorer de manière continue le process formation : l'objectif est de standardiser au maximum le parcours de formation et d'améliorer la qualité des formations. Le spécialiste participe à la création des outils de pilotage de la formation à destination du terrain, afin de permettre un meilleur suivi.

III.C. Echelle mensuelle

Selon la norme ISO 9001, "à des intervalles planifiés, la direction doit procéder à la revue du système de management de la qualité mis en place par l'organisme, afin de s'assurer qu'il est toujours approprié, adapté, efficace et en accord avec l'orientation stratégique de l'organisme".

Chez GSK, deux revues sont en place par la direction : la réunion mensuelle qualité et le quality council.

III.C.1. Réunion mensuelle qualité

La réunion mensuelle qualité regroupe principalement le management : qualité opérationnelle, assurance de stérilité, performance qualité, production. Cette réunion consiste en l'analyse des différents KPI du secteur et permet d'identifier les sujets sur lesquels il est nécessaire de travailler en profondeur. Les thèmes abordés peuvent être les déviations, le monitoring environnemental, les gemba et audits, les CAPA, la documentation, les leadtime, les formations, le risk management, les PQR, les change control et les escalations. Parmi ces sujets, tous ne sont pas abordés, le choix se fait selon les priorités du secteur.

Cette réunion mensuelle permet de donner une vue globale sur la santé du secteur.

Par exemple, pour les déviations, sont présentés tous les KPI en lien avec le respect des délais. Comme défini plus haut, afin de ne pas impacter la libération et donc la mise sur le marché, il est important de clôturer les déviations en 30 jours maximum. Les délais de first review sont aussi suivis. Les KPI sont présentés sur 1 an, afin de voir si la tendance est bonne ou si les actions ne vont pas dans la bonne direction.

Les récurrences ainsi que le pourcentage de déviations avec root cause main d'oeuvre sont aussi revus. Les points d'attention sont définis, avec systématiquement une proposition d'action pour y répondre. Le TOP 3 des déviations est passé en revue, avec les CAPA associés et leur avancement, toujours dans l'objectif de travailler sur les bons sujets et d'améliorer l'aspect qualité du secteur.

Les résultats des prélèvements environnementaux sont aussi revus en détail, car ils représentent un taux important de déviations et events. La tendance est présentée en fonction des locaux (permet d'identifier les salles sur lesquelles la vigilance en termes de nettoyage doit être mise). Les différents germes retrouvés sont identifiés et classés selon qu'ils sont d'origine humaine ou environnementale, dans le but de repasser les bons messages aux équipes.

Les KPI relatifs aux CAPA peuvent aussi être abordés. Les CAPA hors délais ainsi que ceux sur lesquels une extension de délais est demandée sont identifiés et des actions pour remédier à cela sont proposées. Idem concernant la documentation. Les procédures arrivant à péremption ou déjà périmées (les procédures doivent être revue tous les 3 ans, en routine) sont identifiées ainsi que la revue des logbook avant archivage.

Un suivi des gembas, audits L1 et oversight QA est fait. Les conclusions et les points à travailler sont remontés afin que les managers d'équipes puissent travailler avec leur équipe sur les problématiques identifiées.

Toutes ces données sont importantes pour respecter le leadtime. C'est pourquoi toutes les informations relatives au leadtime sont revues lors de la réunion mensuelle qualité. Cela passe par les données relatives aux déviations, à celles de revue des dossiers de lots par la production et la qualité, puis par les étapes suivantes (mirage manuel, revue des dossiers de lots mirage). Cette revue des KPI leadtime permet de déterminer les postes qui retardent la libération dans les délais et de travailler dessus. Par exemple, il a été identifié que la revue des dossiers par le QA est trop longue. Cela

s'explique par le fait qu'ils identifient trop d'erreurs dans les dossiers et que ceux-ci doivent alors être de nouveau pris en charge par la production pour correction. Une action apportée et de réaliser le TOP 3 des erreurs constatées, afin d'identifier les activités sur lesquelles une attention particulière de la production doit être mise, afin que les dossiers arrivent "bon du premier coup" à la revue qualité.

A la fin de cette réunion, un temps est consacré à l'escalation. Tous les sujets nécessitant d'être remontés plus haut dans la hiérarchie, pour action ou décision sont alors abordés afin de s'assurer que chacun d'eux soit pris en charge.

III.C.2. Quality council

Le quality council a lieu lui aussi chaque mois. Cette réunion se fait à l'échelle du site puisque chaque département est représenté par : le manager performance qualité, le manager qualité opérationnelle, le manager assurance de stérilité, mais aussi par la direction. Les objectifs de cette réunion sont de définir les objectifs qualité et garantir l'atteinte des objectifs du site. Le but est d'assurer un approvisionnement fiable de nos vaccins grâce à des processus qualité robuste. Le quality council permet d'anticiper les problèmes de performance qualité, de monitorer les projets, s'assurer l'escalation et de définir une communication ciblée.

Cette réunion permet une vue globale, et contrairement aux suivis quotidien, hebdomadaire et la réunion mensuelle qualité, ne rentre pas dans le détail des résultats de chaque secteur. Seuls certains sujets, identifiés prioritaires pour le site ou bloquants pour l'atteinte des objectifs sont partagés à cette réunion. Y sont abordés par exemple les actions hors délais à impact global ou réglementaire, les informations relatives aux inspections ou encore une revue des KPI qualité habituels.

Le modèle complet, reprenant l'intégralité des sujets, doit être réalisé chaque mois par les intervenants. Néanmoins, lors de la réunion, seuls certains sujets sont abordés, dans le but de pouvoir prendre les décisions au plus haut niveau. Si un sujet est sous contrôle, il n'est pas abordé.

III.D. Résultats

La mise en place du pôle performance qualité a commencé en septembre 2020 pour être définitivement effective en janvier 2021. L'objectif de cette première année a été de stabiliser la situation. Un travail de recrutement et de formation important a été fait, notamment au secteur flacons lyophilisés. En fin d'année 2021, la situation qualité du site était sous contrôle et un travail d'amélioration a donc pu commencer. L'année 2022 a alors été un tournant dans la performance qualité du site. Avec un pôle performance qualité efficace dans chaque secteur, les résultats se sont améliorés et démontrent tout l'intérêt de cette nouvelle organisation : moins de déviations par lot, moins de déviations récurrentes et hors délais, des CAPA mieux suivis et plus robustes, une documentation à jour et un personnel mieux formé.

Ci-dessous sont joints quelques exemples de comparatif des résultats qualité en 2021 (pointillés) et 2022 (traits pleins). Ces résultats démontrent que l'organisation en place fait ses preuves et ne cesse d'améliorer la qualité de l'ensemble du site.

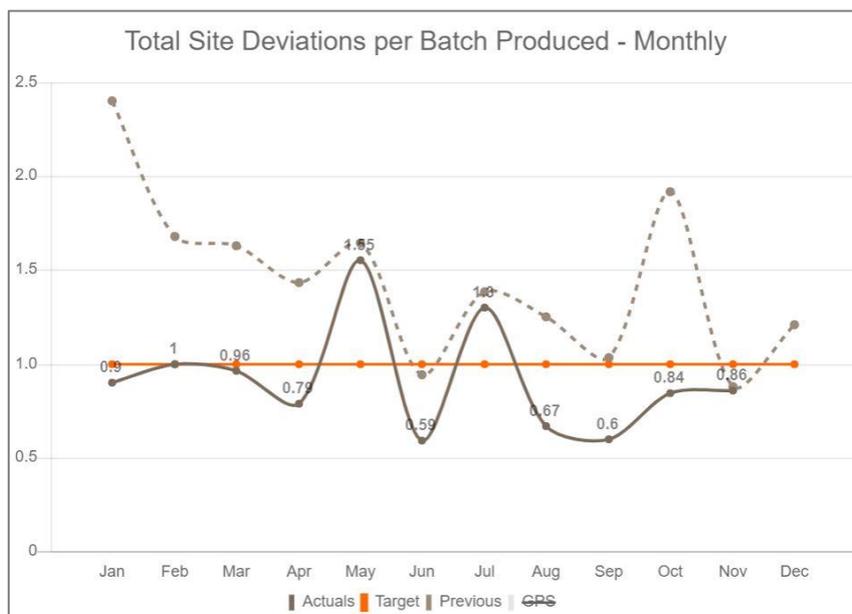


Figure 11 : comparatif nombre de déviations par lot 2021 / 2022 (power BI - SAE)

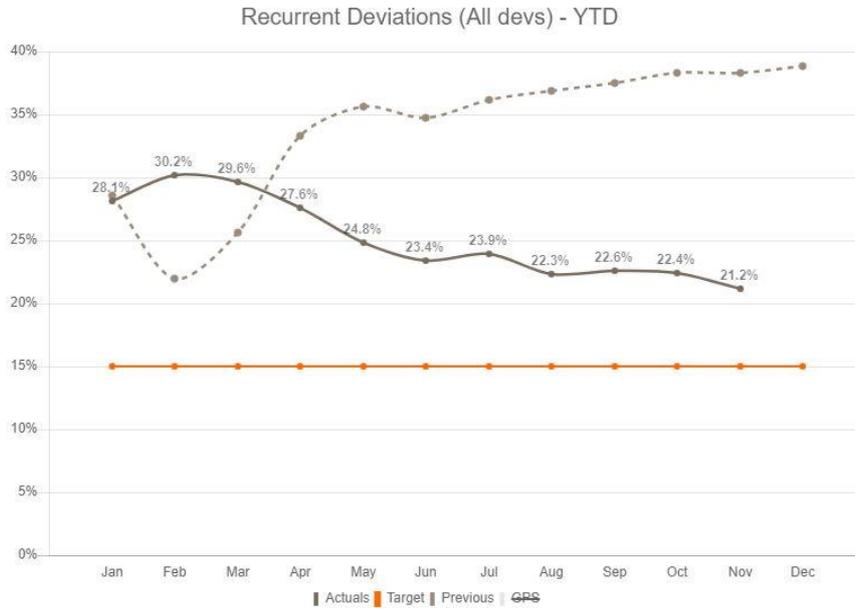


Figure 12 : comparatif nombre de déviations récurrentes 2021 / 2022 (power BI - SAE)



Figure 13 : comparatif nombre de procédures hors délais 2021 / 2022 (power BI - SAE)

Conclusion

La mise en place du service Performance Qualité, associée à tous les outils qui sont utilisés a permis d'améliorer les résultats qualité du site. Les vaccins sont produits selon les requis qualité en vigueur et l'organisation du site permet désormais de le faire dans les meilleures conditions possibles. Le suivi au quotidien des indicateurs a permis de renforcer l'engagement de chacun. Les différents sujets sont anticipés, les ressources sont mieux gérées. Tout cela permet une meilleure libération FIFO des lots.

L'ensemble des outils est désormais utilisé au quotidien et par tous les acteurs (production, assurance qualité et performance qualité), ce qui permet un suivi efficace des lots produits.

La norme ISO 9001 : 2015 est donc pleinement respectée et permet de travailler de façon efficace, en priorisant le patient.

Néanmoins, certains points peuvent encore être améliorés, notamment en terme d'organisation. Le secteur flacons lyophilisés, par exemple, a décidé de doubler certains postes, notamment au niveau de la performance qualité. Cette organisation a démontré qu'elle est efficace, avec des résultats qualité et production qui s'améliorent de mois en mois. Cela pourrait donc s'appliquer à d'autres secteurs, de l'entreprise, en fonction de la complexité des activités et des volumes de vaccins prévus.

Table des illustrations

Figure 1 : répartition des sites GSK Vaccines dans le monde (source : présentation interne générale GSK).....	15
Figure 2 : sites GSK en France (source : présentation interne générale GSK)	16
Figure 3 : Portefeuille de vaccins produits / conditionnés sur le site de SAE (source : présentation interne générale GSK)	17
Figure 4 : Schéma tunnel de dépyrogénéation (source : procédure 9*14078 SAE) ..	20
Figure 5 : Schéma isolateur de répartition (source : procédure 9*16002 SAE)	21
Figure 6 : Template CRIMES (source : support CRIMES interne GSK)	30
Figure 7 : modèle CARDEX (source : modèle interne GSK).....	33
Figure 8 : support de GEMBA (source : modèle interne GSK)	39
Figure 9 : Fréquence minimale des audits L1 en fonction du risque identifié (source : procédure 9*12352 SAE).....	42
Figure 10 : rapport d'auto-inspection (source : procédure 9*12352 SAE).....	43
Figure 11 : comparatif nombre de déviations par lot 2021 / 2022 (power BI - SAE) .	57
Figure 12 : comparatif nombre de déviations récurrentes 2021 / 2022 (power BI - SAE)	58
Figure 13 : comparatif nombre de procédures hors délais 2021 / 2022 (power BI - SAE)	58

Bibliographie

- (1) [ISO 9000:2015\(fr\), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire](https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr:term:3.6.2) [Internet]. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr:term:3.6.2>
- (2) [Company | GSK](https://www.gsk.com/en-gb/company/) [Internet]. Disponible sur: <https://www.gsk.com/en-gb/company/>
- (3) [Découvrez GSK en France | GlaxoSmithKline France](https://fr.gsk.com/fr-fr/notre-entreprise/decouvrez-gsk-enfrance/#Siteindustrieldesaint-amand-les-eaux) [Internet]. Disponible sur : <https://fr.gsk.com/fr-fr/notre-entreprise/decouvrez-gsk-enfrance/#Siteindustrieldesaint-amand-les-eaux>
- (4) [2021 Access to Medicine Index | Access to Medicine Foundation](https://accesstomedicinefoundation.org/resource/2021-access-to-medicine-index) [Internet]. Disponible sur : <https://accesstomedicinefoundation.org/resource/2021-access-to-medicine-index>
- (5) [GSK art kit 16x9 2015](https://www.gsk.com/media/7033/covid-19-factsheet.pdf) [Internet]. Disponible sur : <https://www.gsk.com/media/7033/covid-19-factsheet.pdf>
- (6) [GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS \(SAINT-AMAND-LES-EAUX\) Chiffre d'affaires, résultat, bilans sur SOCIETE.COM - 338460017](https://www.societe.com/societe/glaxosmithkline-biologicals-338460017.html) [Internet]. Disponible sur : <https://www.societe.com/societe/glaxosmithkline-biologicals-338460017.html>
- (7) Définitions : adjuvant - Dictionnaire de français Larousse
- (8) [Zona - symptômes, causes, traitements et prévention - VIDAL](https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/zona.html) [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/zona.html>
- (9) [Géraldine Vetterhoeffer - 11.09.13 0.pdf \(leem.org\)](https://www.leem.org/sites/default/files/G%C3%A9raldine%20Vetterhoeffer%20-%202011.09.13_0.pdf) [Internet]. Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/G%C3%A9raldine%20Vetterhoeffer%20-%202011.09.13_0.pdf
- (10) [EudraLex - Volume 4 \(europa.eu\)](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en) [Internet]. Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
- (11) [Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM \(sante.fr\)](https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain) [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
- (12) [History and heritage | GSK](https://www.gsk.com/en-gb/company/history-and-heritage/) [Internet]. Disponible sur : <https://www.gsk.com/en-gb/company/history-and-heritage/>
- (13) [Découvrez GSK en France | GlaxoSmithKline France](https://fr.gsk.com/fr-fr/notre-entreprise/decouvrez-gsk-en-france/) [Internet]. Disponible sur : <https://fr.gsk.com/fr-fr/notre-entreprise/decouvrez-gsk-en-france/>
- (14) [article scientifique vague33 0pdf articles 33pdf5.pdf \(a3p.org\)](https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2012/02/article_scientifique_vague33_0pdf_articles_33pdf5.pdf) [Internet]. Disponible sur : https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2012/02/article_scientifique_vague33_0pdf_articles_33pdf5.pdf
- (15) [Les produits \(gsk.com\)](https://myconnect.gsk.com/sites/sae/Pages/Les-produits.aspx) [Internet]. Disponible sur : <https://myconnect.gsk.com/sites/sae/Pages/Les-produits.aspx>
- (16) [About Herpes Zoster Shingrix Vaccine: For Providers | CDC](https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/about-vaccine.html) [Internet]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/about-vaccine.html>

- (17) [Hib Vaccination | CDC](https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hib/index.html) [Internet]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hib/index.html>
- (18) [Mosquirix | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/mosquirix) [Internet]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/mosquirix>
- (19) [Gemba – Lean Manufacturing and Six Sigma Definitions \(leansixsigmadefinition.com\)](https://www.leansixsigmadefinition.com/glossary/gemba/) [Internet]. Disponible sur : <https://www.leansixsigmadefinition.com/glossary/gemba/>
- (20) [6 M's – Lean Manufacturing and Six Sigma Definitions \(leansixsigmadefinition.com\)](https://www.leansixsigmadefinition.com/glossary/6-ms/) Disponible sur : <https://www.leansixsigmadefinition.com/glossary/6-ms/>
- (21) [Cardex - Définitions Marketing » L'encyclopédie illustrée du marketing \(definitions-marketing.com\)](https://www.definitions-marketing.com/definition/cardex/) [Internet]. Disponible sur : <https://www.definitions-marketing.com/definition/cardex/>
- (22) [article scientifique vague36_0pdf_articles_36pdf7.pdf \(a3p.org\)](https://www.a3p.org/wpcontent/uploads/2013/02/article_scientifique_vague36_0pdf_articles_36pdf7.pdf) [Internet]. Disponible sur: https://www.a3p.org/wpcontent/uploads/2013/02/article_scientifique_vague36_0pdf_articles_36pdf7.pdf

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : Ameye

Prénom : Justine

Titre de la thèse : Gestion de la performance qualité de lignes de remplissage aseptique de vaccins.

Mots-clés : performance qualité, outils, suivi de performance, bon du premier coup

Résumé :

Afin de respecter au mieux les délais entre la fin de la production et la mise sur le marché de ses vaccins, le site GSK Vaccines de Saint-Amand-les-Eaux a revu son organisation. En mettant en place pour chaque secteur un service appelé Performance Qualité, l'objectif de l'entreprise est d'améliorer son niveau qualité et le bon du premier coup. Avec de nombreux outils mis en place et leur suivi à échelle quotidienne, hebdomadaire et mensuelle, le service Performance Qualité contribue à la libération de vaccins répondant aux critères et requis qualité les plus stricts, ainsi qu'une libération dans les meilleurs délais.

Membres du jury :

Président : Siepmann Juergen, Professeur des Universités, Pharmacotechnie industrielle

Assesseur : Siepmann Florence, Professeur des Universités, Pharmacotechnie industrielle

Membre extérieur : Delval François, Pharmacien responsable GSK Vaccins, Saint-Amand-les-Eaux